

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

---

FACULTE DES SCIENCES

---

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier  
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

STÉRÉOCHIMIE ET CONSTANTES DE DISSOCIATION  
D'ACIDES INSATURÉS MONO - ET POLY - CYCLIQUES.

par

Daniel MOËRS

---

Licencié ès Sciences Physiques

Ingénieur E.N.S.C.M.

Attaché de Recherche au C.N.R.S.

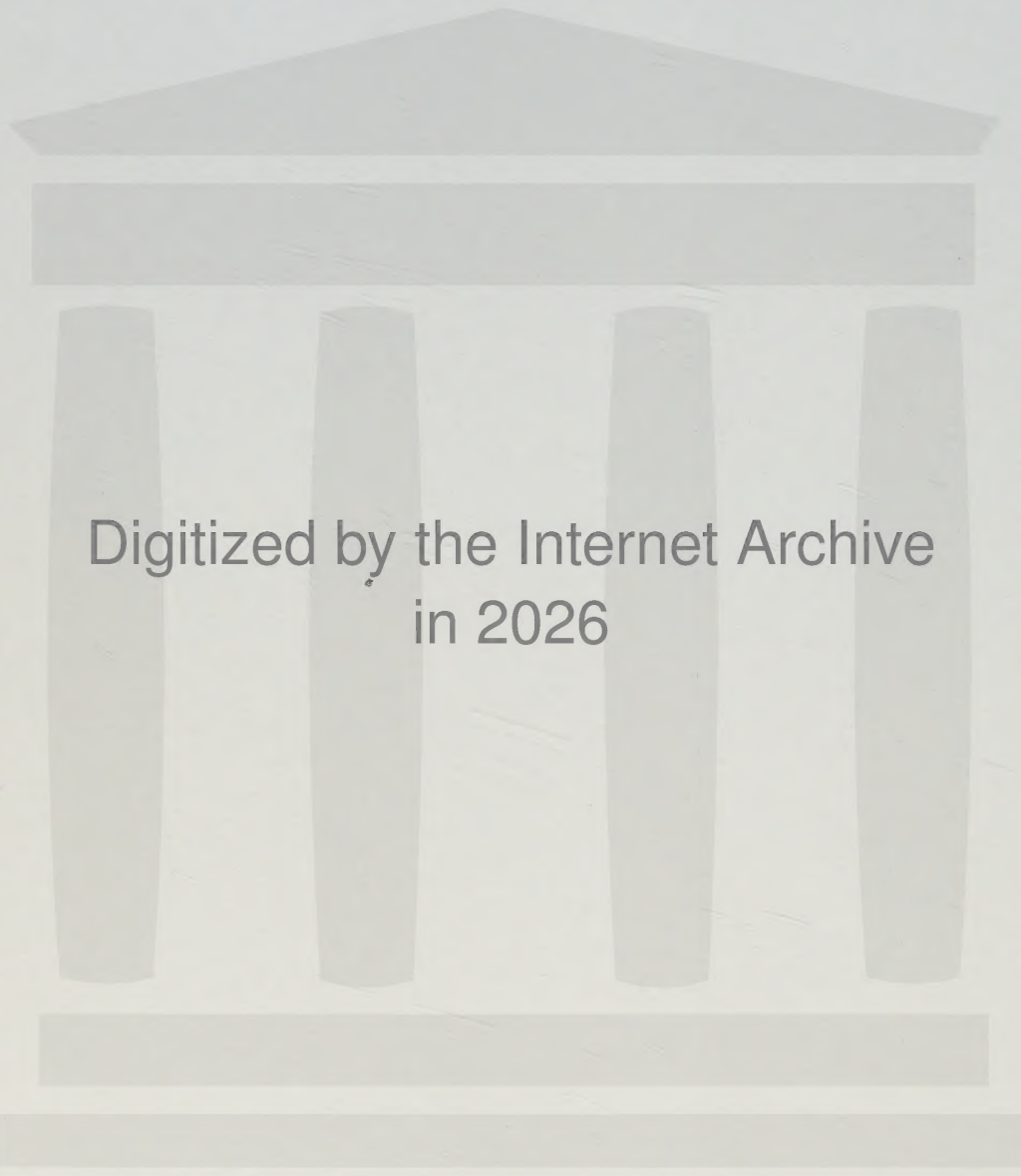
Soutenue le 10 Juillet 1970 devant la Commission d'Examen.

---

|        |                    |           |               |
|--------|--------------------|-----------|---------------|
| JURY : | M. M. MOUSSERON,   | Président |               |
|        | M. H. CHRISTOL,    | }         | Assesseurs    |
|        | M. Y. PIETRASANTA, |           |               |
|        | M. Z. WELVART,     |           | Membre invité |







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548307\\_0027](https://archive.org/details/IA41548307_0027)

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

---

FACULTE DES SCIENCES

---

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier  
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

STÉRÉOCHIMIE ET CONSTANTES DE DISSOCIATION  
D'ACIDES INSATURÉS MONO - ET POLY - CYCLIQUES.

par

Daniel MOËRS

Licencié ès Sciences Physiques  
Ingénieur E.N.S.C.M.  
Attaché de Recherche au C.N.R.S.

Soutenue le 10 Juillet 1970 devant la Commission d'Examen.

|        |                    |           |               |
|--------|--------------------|-----------|---------------|
| JURY : | M. M. MOUSSERON,   | Président |               |
|        | M. H. CHRISTOL,    | }         | Assesseurs    |
|        | M. Y. PIETRASANTA, |           |               |
|        | M. Z. WELVART,     |           | Membre invité |



FACULTE DES SCIENCES DE MONTPELLIER

LISTE DES PROFESSEURS

---

Doyen : P. DUMONTET

Assesseurs : Ch. SAUVAGE - M. MAURIN

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

|                 |            |
|-----------------|------------|
| R. JACQUES      | J. SOULAS  |
| M. CASTERAS     | G. DENISOT |
| E. CARRIERE     | J. GRANIER |
| E. TURRIERE     | Ch. BOUHET |
| Mlle G. CAUQUIL |            |

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

|                          |                                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| M. M. MOUSSERON .....    | Chimie Organique                |
| M. J.P. ROIG .....       | Physique                        |
| M. P. CHATELAIN .....    | Minéralogie et Cristallographie |
| Mlle O. TUZET .....      | Zoologie                        |
| M. G. COUCHET .....      | Mécanique Supérieure            |
| M. J. SALVINIEN .....    | Chimie - Physique               |
| Mlle A.M. VERGNOUX ..... | Physique                        |
| M. J. AVIAS .....        | Géologie                        |
| M. P. VIELES .....       | Chimie                          |
| M. J. RABINOVITCH .....  | Physique (C. S. U. P.)          |
| M. E. KAHANE .....       | Chimie Biologique               |
| M. J.J. MOREAU .....     | Mécanique rationnelle           |



|     |                        |                                 |
|-----|------------------------|---------------------------------|
| M.  | B. CHARLES .....       | Mathématiques Pures             |
| M.  | J. MOTTE .....         | Biologie Végétale               |
| M.  | R. JOUTY .....         | Physique                        |
| M.  | P. DUMONTET .....      | Physique                        |
| M.  | R. LEGENDRE .....      | Zoologie                        |
| M.  | I. ASSENMACHER .....   | Physiologie Animale             |
| M.  | A. CASADEVALL .....    | Chimie Organique                |
| M.  | B. PISTOULET .....     | Physique                        |
| M.  | Ch. ROMIEU .....       | Analyse Supérieure              |
| M.  | J. ROBIN .....         | Physique                        |
| M.  | A. POTIER .....        | Laboratoire des Acides Minéraux |
| M.  | R. LAFONT .....        | Physique                        |
| M.  | R. JACQUIER .....      | Chimie                          |
| M.  | J. FALGUEIRETTES ..... | Minéralogie                     |
| M.  | J. REGNIER .....       | Chimie                          |
| Mme | J. CHARLES .....       | Mathématiques                   |
| M.  | P. CAILLON .....       | Physique                        |
| P.  | J. ROUZAUD .....       | Chimie                          |
| M.  | Ch. SAUVAGE .....      | Botanique                       |
| M.  | H. CHRISTOL .....      | Chimie (E.N.S.I.)               |
| Mme | G. VERNET .....        | Biologie Animale                |
| M.  | L. CECCHI .....        | Physique                        |
| M.  | H. ANDRILLAT .....     | Astronomie                      |
| M.  | M. SAVELLI .....       | Physique                        |
| M.  | M. MATTAUER .....      | Géologie                        |
| M.  | L. EUZET .....         | Zoologie                        |
| M.  | C. DELOUPY .....       | Physique                        |
| M.  | L. GRAMBAST .....      | Botanique                       |
| M.  | A. BONNET .....        | Botanique                       |
| M.  | G. LAMATY .....        | Chimie                          |
| M.  | R. MARTY .....         | Psychophysiologie               |

Professeurs sans chaire :

|     |                       |                         |
|-----|-----------------------|-------------------------|
| Mme | M.L. DE POUQUES ..... | Botanique (C. S. U. P.) |
| M.  | P. MURAOUR .....      | Géophysique Appliquée   |



|      |                          |                             |
|------|--------------------------|-----------------------------|
| M.   | G. TOURNE .....          | Chimie                      |
| M.   | J. REMY .....            | Géologie                    |
| M.   | P. DEMANGEON .....       | Géologie                    |
| Mme  | S. ROBIN .....           | Physique                    |
| Mme  | Ch. DUBOUL-RAZAVET ..... | Géologie (C. S. U. P.)      |
| M.   | E. GROUBERT .....        | Physique                    |
| Mme  | H. GUASTALA .....        | Biologie Physico-Chimique   |
| M.   | F. PROUST .....          | Géologie                    |
| Mlle | A. BAILLETTE .....       | Mathématiques (C. S. U. P.) |
| M.   | A. BASSOMPIERRE .....    | Physique                    |
| M.   | M. MAURIN .....          | Chimie                      |
| M.   | N. ROBY .....            | Mathématiques               |
| Mme  | N. PARIS .....           | Physiologie Végétale        |
| M.   | J. PARIS .....           | Zoologie                    |
| M.   | R. GAUFRES .....         | Chimie                      |
| M.   | J. SOULIER .....         | Chimie (C. S. U. P.)        |
| M.   | G. BOUGNOT .....         | Physique                    |
| M.   | R. LENEL .....           | Biologie Animale            |

Professeurs associés :

|    |                    |                  |
|----|--------------------|------------------|
| M. | E. AKUTOWICZ ..... | Mathématiques    |
| M. | A. MICALI .....    | Mathématiques    |
| M. | C. VAGO .....      | Biologie Animale |
| M. | K. KOHLER .....    | Biochimie        |

Maître de Conférences :

|    |                    |                                 |
|----|--------------------|---------------------------------|
| M. | P. MOLINO .....    | Mathématiques                   |
| M. | Y. GUITTON .....   | Physiologie Végétale (C.S.U.P.) |
| M. | G. BOMBRE .....    | Physique (C. S. U. P.)          |
| M. | C. PUISSEGUR ..... | Biologie Animale (C. S. U. P.)  |
| M. | P. VIALLET .....   | Chimie (C. S. U. P.)            |
| M. | J.M. MORETTI ..... | Chimie                          |



|     |                    |                                                                   |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------|
| M.  | L. THALER .....    | Géologie                                                          |
| M.  | J. LEGRAND .....   | Physiologie Animale                                               |
| M.  | M. ROUZEYRE .....  | Physique                                                          |
| M.  | P. SABATIER .....  | Mathématiques                                                     |
| M.  | Ch. CASTAING ..... | Mathématiques                                                     |
| M.  | J.D. BAYLE .....   | Physiologie Animale                                               |
| Mme | M. HAKIM .....     | Mathématiques                                                     |
| M.  | R. HAKIM .....     | Mathématiques                                                     |
| M.  | M. BAUSSET .....   | Mathématiques (C. S. U. P.)                                       |
| M.  | G. LOUPIAS .....   | Mathématiques                                                     |
| M.  | G. MASCHERPA ..... | Chimie                                                            |
| M.  | C. GOUT .....      | Physique                                                          |
| M.  | R. JONARD .....    | Botanique                                                         |
| M.  | F. LAPSCHER .....  | Physique                                                          |
| M.  | C. COMBES .....    | Zoologie (C. S. U. P.)                                            |
| M.  | B. BRUN .....      | Chimie Physique                                                   |
| M.  | M. DENIZOT .....   | Biologie Végétale                                                 |
| M.  | L. KAISER .....    | Physique (C. S. U. P.)                                            |
| M.  | L. GIRAL .....     | Chimie                                                            |
| M.  | A. COMMEYRAS ..... | Chimie                                                            |
| M.  | M. AMANIEU .....   | Sciences et Techniques de l'Eau<br>(Hydrobiologie et Mariculture) |

Maître de Conférences associé :

|    |                  |          |
|----|------------------|----------|
| M. | Y. CORMARY ..... | Géologie |
|----|------------------|----------|

Chargés d'enseignement :

|    |                      |               |
|----|----------------------|---------------|
| M. | M. LEFRANC .....     | Mathématiques |
| M. | R. MARTY .....       | Mathématiques |
| M. | Y. PIETRASANTA ..... | Chimie        |



INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE

Professeur titulaire :

M. R. CORRIU ..... Chimie

Maîtres de Conférences :

M. CANO ..... Physique

M. FILLARD ..... Physique

M. GARCIA ..... Métallurgie - Génie Mécanique

M. J.P. TRILLES ..... Biologie

M. G. BORDURE ..... Physique

M. L. LASSABATERE ..... Electricité - Electronique

M. G. LECOY ..... Génie Electrique

M. J.P. TRILLES ..... Biologie Appliquée

Maître de Conférences associé :

M. JOUANNA ..... Génie Civil

Chargé d'Enseignement :

M. ESCOUFIER ..... Mathématiques

---



Il en est des hommes comme des corps chimiques, qui n'ont point de qualités, ni de défauts, mais des propriétés. On ne dit point de l'acide qu'il a le défaut, mais la propriété d'être corrosif. Que ne le dit-on de l'homme ?

Paul LAFFITTE.



A ma femme et ma fille

A mes parents

A tous les miens



A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Membre correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL

Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

A Monsieur le Professeur PIETRASANTA

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Supérieure de  
Chimie de Montpellier.

A Monsieur WELVART

Directeur de Recherche au Centre National  
de la Recherche Scientifique.



## A V A N T   P R O P O S

---

Ce travail a été effectué à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, que dirige Monsieur le Professeur MOUSSERON. Le plaisir éprouvé à suivre ses cours est à l'origine de mon orientation vers la Chimie Organique. Je lui suis très reconnaissant du grand honneur qu'il me fait en présidant le jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur CHRISTOL m'a accepté au nombre de ses chercheurs. Son enseignement et l'étendue de ses connaissances ont profondément marqué ce travail. Je lui adresse l'expression de mes plus sincères remerciements.

Cette thèse n'aurait pas été menée à bien sans la présence de tous les instants de Monsieur le Professeur PIETRASANTA. C'est lui qui m'a initié à la recherche. Ses nombreux encouragements, sa ténacité et son dynamisme m'ont constamment montré la voie à suivre. J'ai mis sans cesse à contribution son expérience, sa rigueur scientifique, et l'amitié dont il a bien voulu m'honorer. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et l'assurance de mon entier dévouement.

Monsieur WELVART, Directeur de Recherche au C.N.R.S., a grandement facilité la réalisation de ce travail en me permettant de me familiariser avec les mesures de  $pK_{MCS}^*$ . Je le remercie pour les nombreux conseils qu'il m'a prodigués et pour sa présence dans ce jury.

Je remercie mes camarades de laboratoire, chercheurs et techniciens, dont l'amitié et la sympathie ont rendu agréable l'exécution de ce travail, ainsi que les membres des services de Microanalyse et de Spectrographie.



## I N T R O D U C T I O N

---

On rencontre le noyau cyclohexénique dans de nombreuses structures, aussi bien dans les substances naturelles que dans les produits de synthèse. Toutefois, ce noyau est encore mal connu du point de vue conformationnel. En effet, tandis que les études conformationnelles par la RMN, les mesures de  $pK$  ou les méthodes chimiques sont assez classiques en série cyclohexanique, ces mêmes méthodes sont d'un emploi encore peu habituel en série cyclohexénique, ainsi que nous le verrons.

Au cours de ce travail, nous avons essayé d'envisager et de préciser les corrélations entre constantes de dissociation et structure de monoacides, d'hémiesters et de diacides en série cyclohexénique. En particulier, nous effectuons ces corrélations sur des composés acides du type dodécahydrophénanthrénique, dont l'étude a été entreprise depuis plusieurs années au laboratoire.

Ces composés sont synthétisés par réaction de DIELS-ALDER, et leur structure est démontrée par comparaison avec divers produits connus. Une étape fondamentale pour ces démonstrations consiste à effectuer une décarboxylation selon KOCHI.

Dans la seconde partie, nous entreprenons l'étude de malonates et d'acides maloniques en série dodécahydrophénanthrénique, obtenus en condensant le bicyclohexényle-1,1' et le méthylidène-malonate d'éthyle ou l'éthylidène-malonate d'éthyle. La structure des composés obtenus a pu être démontrée par élimination d'un groupe carbéthoxyle selon KRAPCHO, ou par réaction de décarboxylation thermique.

Dans la troisième partie, nous étudions les relations entre  $pK_{MCS}^*$  et structure chez des monoacides du type cyclohexène-4 carboxyliques,



en fonction de la présence et de la position d'un substituant méthyle, de l'existence d'un empêchement de l'inversion du noyau cyclohexénique, et de la présence de cycles latéraux de tailles différentes.

La quatrième partie traite des  $pK_{MCS}^*$  des hémiesters et des diacides cyclohexéniques, et nous nous attachons particulièrement à étudier la possibilité d'existence d'une liaison hydrogène et à appliquer, lorsque cela est possible, la théorie de KIRKWOOD-WESTHEIMER.

---



## S O M M A I R E

---

- I - Détermination de structures par décarboxylation de monoacides.
  - II - Composés du type malonique en série dodécahydrophénanthrénique.
  - III - Constantes de dissociation et structure.  
Acides cyclohexène-3 carboxyliques.
  - IV - Constantes de dissociation et structure.  
Acides cyclohexène-4 dicarboxyliques-1,2.
-



DETERMINATION DE STRUCTURES PAR DECARBOXYLATION DE MONOACIDES \*

\* avec H. CHRISTOL et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1969, p. 962.



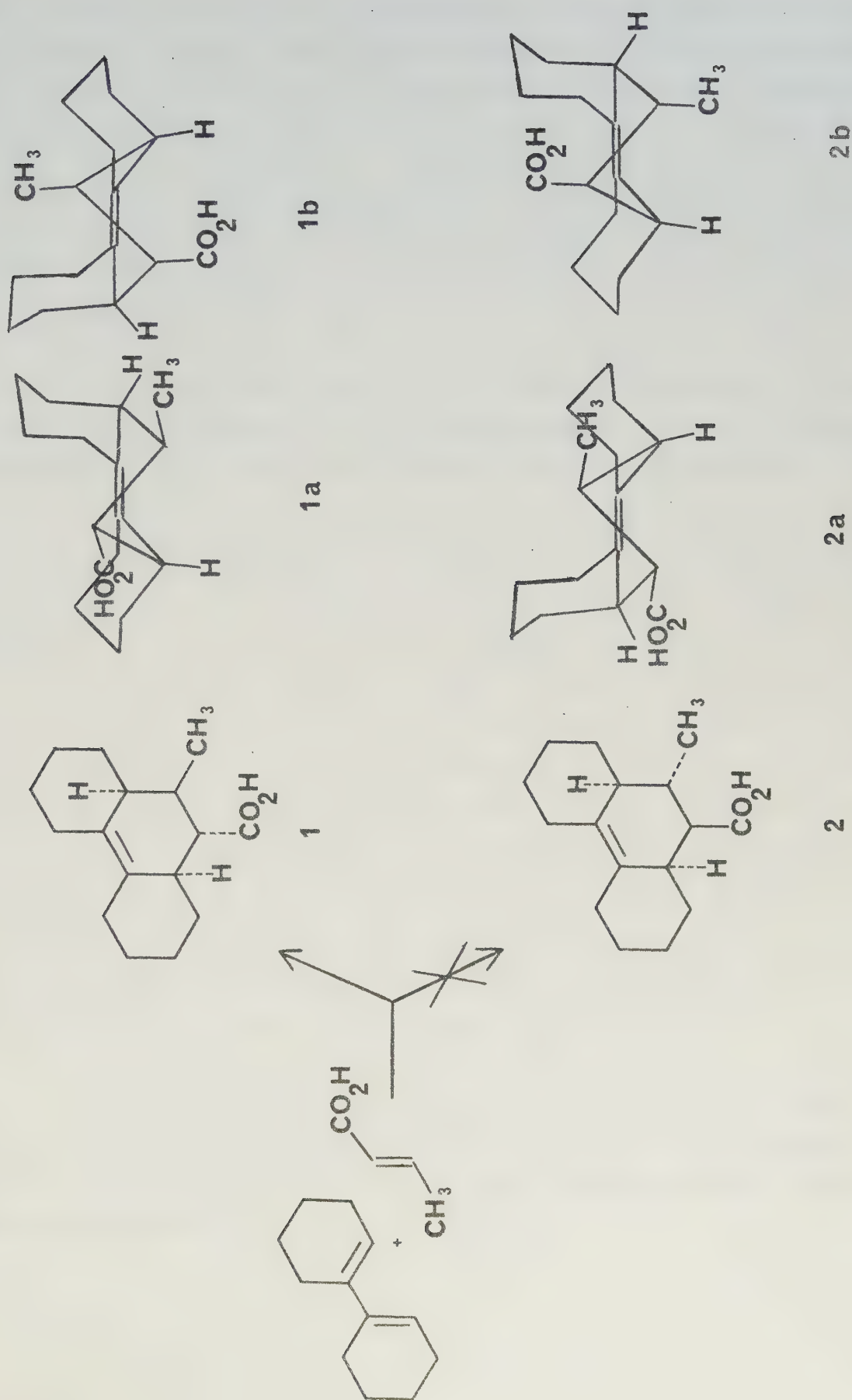
Dans le cadre des études effectuées au laboratoire en série dodécahydrophénanthrénique nous avons tenu à reprendre la synthèse d'un acide, déjà préparé par réaction de DIELS-ALDER (1) mais dont la structure n'a pas été démontrée. Cette synthèse est intéressante puisqu'elle permet d'obtenir un acide dodécahydrophénanthrénique substitué en  $\beta$  par un groupe méthyle. Ce composé est préparé pur afin d'être utilisé comme terme de comparaison dans la mesure des pK d'acides polycycliques insaturés que nous avons entreprise par ailleurs.

La réaction de DIELS-ALDER entre le bicyclohexényle-1,1' et l'acide crotonique est susceptible de conduire théoriquement à deux composés : l'acide méthyl-10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-anti-trans 1 (\*) et l'acide méthyl-10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-syn-trans 2. Nous pouvons en effet raisonnablement supposer que la réaction de DIELS-ALDER ne conduit qu'aux produits de jonction de cycles 8a-10a cis, ce qui a toujours été vérifié dans les synthèses du même type, et que dans ces produits les groupes  $\text{CH}_3$  et  $\text{CO}_2\text{H}$  sont trans l'un par rapport à l'autre, à cause de la stéréochimie du diénophile. Nous vérifierons d'ailleurs plus loin ces hypothèses.

L'examen des différents isomères de conformation 1a et 1b d'une part et 2a et 2b d'autre part, dans lesquels les groupes  $-\text{CH}_3$  et  $-\text{CO}_2\text{H}$  sont tour à tour axiaux et équatoriaux pour les deux acides, ne permet pas

(\*) Pour la nomenclature se reporter à la référence (2) dans laquelle on prendra respectivement, lorsqu'il y a en 9 et 10 deux substituants différents,  $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$  et  $\text{R}' = \text{CH}_3$ . Dans ce cas, les termes syn et anti situent le substituant R en 9, par rapport à la jonction de cycles 8a-10a cis ; le dernier terme indique la position des deux substituants entre eux.







de constater des différences importantes dans les encombrements relatifs des deux composés. Toutefois nous avons remarqué, au cours de synthèses antérieures, que le groupement d'énergie conformationnelle la plus élevée a tendance à se mettre préférentiellement en position cis par rapport à la jonction de cycles. Ainsi la condensation du bicyclohexényle-1,1' avec l'acide méthacrylique conduit surtout à l'acide méthyl-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans (3). Il est donc possible, ici, que l'acide 1 possédant le méthyle en cis par rapport à la jonction de cycles 8a-10a se forme en plus grande quantité.

Nous effectuons la réaction de DIELS-ALDER ci-dessus, en tube scellé à 220°C ; ces conditions fortes sont indispensables pour avoir un rendement convenable (45 %). On isole après réaction un composé cristallisé, F = 164°.

L'action du diazométhane sur le produit de la réaction précédente conduit à un ester méthylique 3, F = 84° avec un excellent rendement. Cet ester présente en C.P.V. un seul pic de temps de rétention 7 mn 53 s. De même, si l'on effectue l'action du diazométhane sur les queues et les eaux de recristallisation de l'acide, la C.P.V. du produit ne révèle pas l'existence d'un autre produit. Au cours de la réaction précédente il ne s'est donc formé qu'un seul acide. L'ester 3 possède en U.V. à 209 nm un  $\epsilon = 11\ 400$ , ce qui montre que le produit possède la double liaison en 4a-4b ; cette position est d'ailleurs confirmée par les spectres R.M.N. de l'ester 3 et de l'acide correspondant qui possèdent les deux signaux caractéristiques à 2,67 et à  $2,83 \cdot 10^{-6}$  (4). En outre l'ester 3 possède en R.M.N., un seul pic à  $3,63 \cdot 10^{-6}$  correspondant aux protons du groupe carbométhoxyle et le groupe méthyle donne un doublet centré à  $0,78 \cdot 10^{-6}$ . Le composé obtenu par réaction de DIELS-ALDER semble donc être un produit pur.

La démonstration de sa structure est réalisée en deux étapes : on vérifie tout d'abord que les deux substituants en 9 et 10 sont en trans l'un par rapport à l'autre, puis on détermine leur position par rapport à la jonction de cycles 8a-10a.



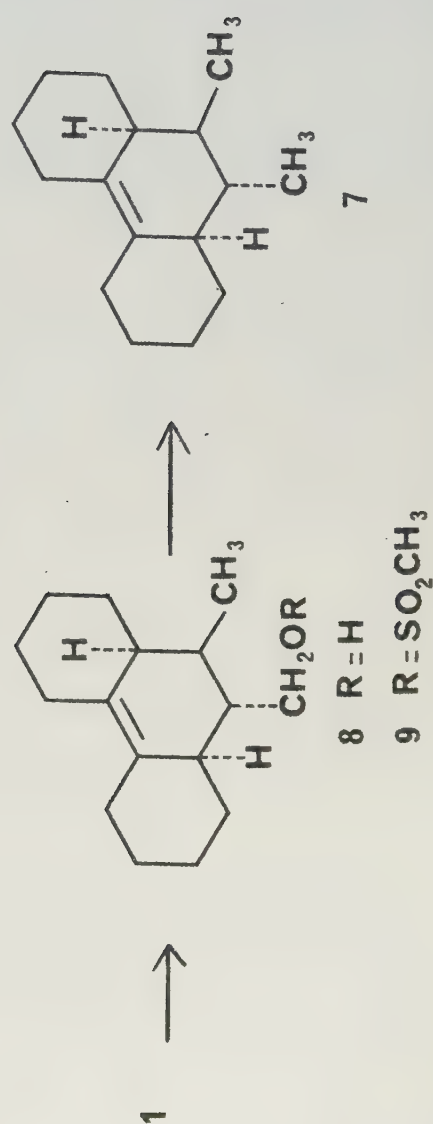
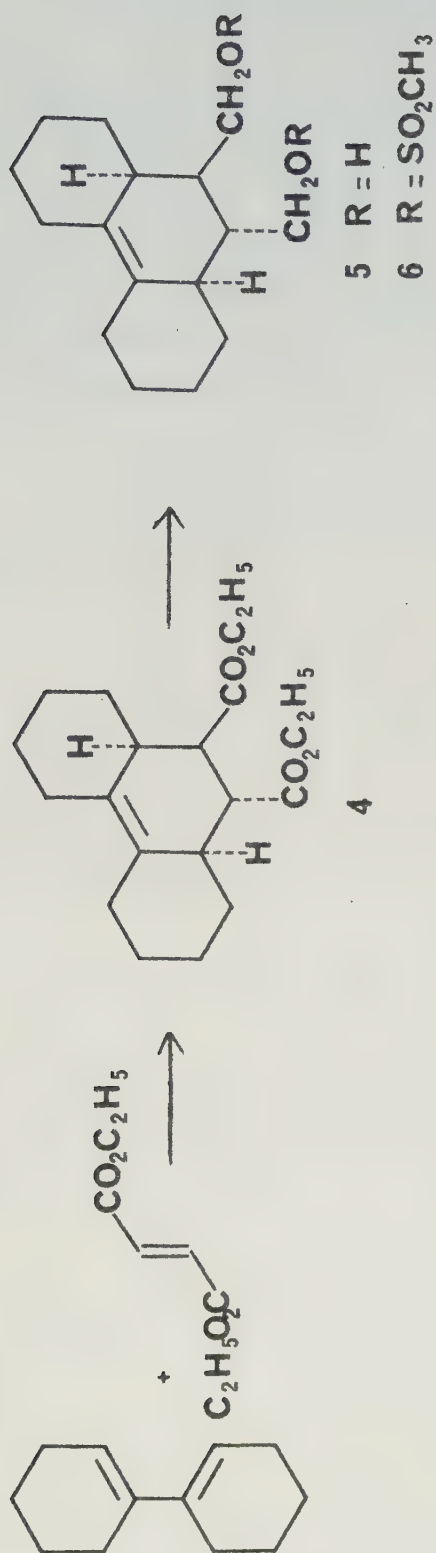
Pour établir que les substituants de ce composé sont bien disposés en trans l'un par rapport à l'autre, on a pensé le relier à un produit trans de structure connue par exemple l'hydrocarbure diméthylé en 9 et 10 qu'il faut lui-même préparer.

On sait que le bicyclohexényle-1,1' condensé avec le fumarate d'éthyle conduit au  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène dicarboxylate d'éthyle 9-10 cis-trans 4 dont la structure a été démontrée (5). Par action de l'aluminohydrure de lithium sur le diester 4 on obtient le diol correspondant 5 (6). Ces composés possèdent la double liaison en 4a-4b, ce que nous avons vérifié ici de la façon habituelle grâce aux spectres U.V. et R.M.N., et la jonction de cycles 8a-10a cis, ce qui a été démontré à partir du diacide correspondant en passant aux diacides épimères (5). L'action du chlorure de méthane sulfonyle sur le diol 5,  $F = 149^\circ$ , conduit à un mélange de diol initial, d'une petite quantité de monomésylate que l'on n'étudie pas et de 25 % de dimésylate 6. La réduction du dimésylate 6 au moyen de l'aluminohydrure de lithium conduit avec un rendement de 50 % à l'hydrocarbure 7, donnant en C.P.V. un pic unique à 17 mn 30 s. Ce composé possède sa double liaison en 4a-4b, car il absorbe en U.V. à 211 nm avec un  $\epsilon$  de 10 500, et son spectre R.M.N. présente les deux signaux habituels à 2,63 et 2,81.10<sup>-6</sup>. La structure de l'hydrocarbure 7 est donc connue, il s'agit du diméthyl 9-10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-trans. La disubstitution en 9-10 étant symétrique, il n'y a d'ailleurs possibilité d'existence que d'un seul composé racémique trans.

Il nous reste maintenant à retrouver ce composé 7 à partir de l'acide 1 (ou 2) initial.

Par action de  $LiAlH_4$  sur cet acide, on obtient l'alcool correspondant 8 ; au moyen de  $CH_3SO_2Cl$  on passe au mésylate 9. La réduction de ce mésylate par  $LiAlH_4$  conduit à un hydrocarbure diméthylé. Toutes les caractéristiques de cet hydrocarbure montrent qu'il s'agit du diméthyl 9-10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-trans 7 déjà décrit.







On vient donc de démontrer deux points :

- l'acide obtenu au cours de la réaction diénique étudiée, qui possède la double liaison en 4a-4b, présente le groupe  $-CH_3$  et le groupe  $-CO_2H$  en trans l'un par rapport à l'autre ;
- cet acide possède la jonction de cycles 8a-10a cis puisqu'on peut le relier sans changer la nature de cette jonction de cycles, par l'intermédiaire de l'hydrocarbure 7, au  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène dicarboxylate d'éthyle 9-10 cis-trans 4 de structure entièrement connue.

Nous avons donc obtenu au cours de la réaction de Diels-Alder, l'un des produits normalement attendus ; il reste à savoir s'il s'agit de l'acide 1 ou de l'acide 2.

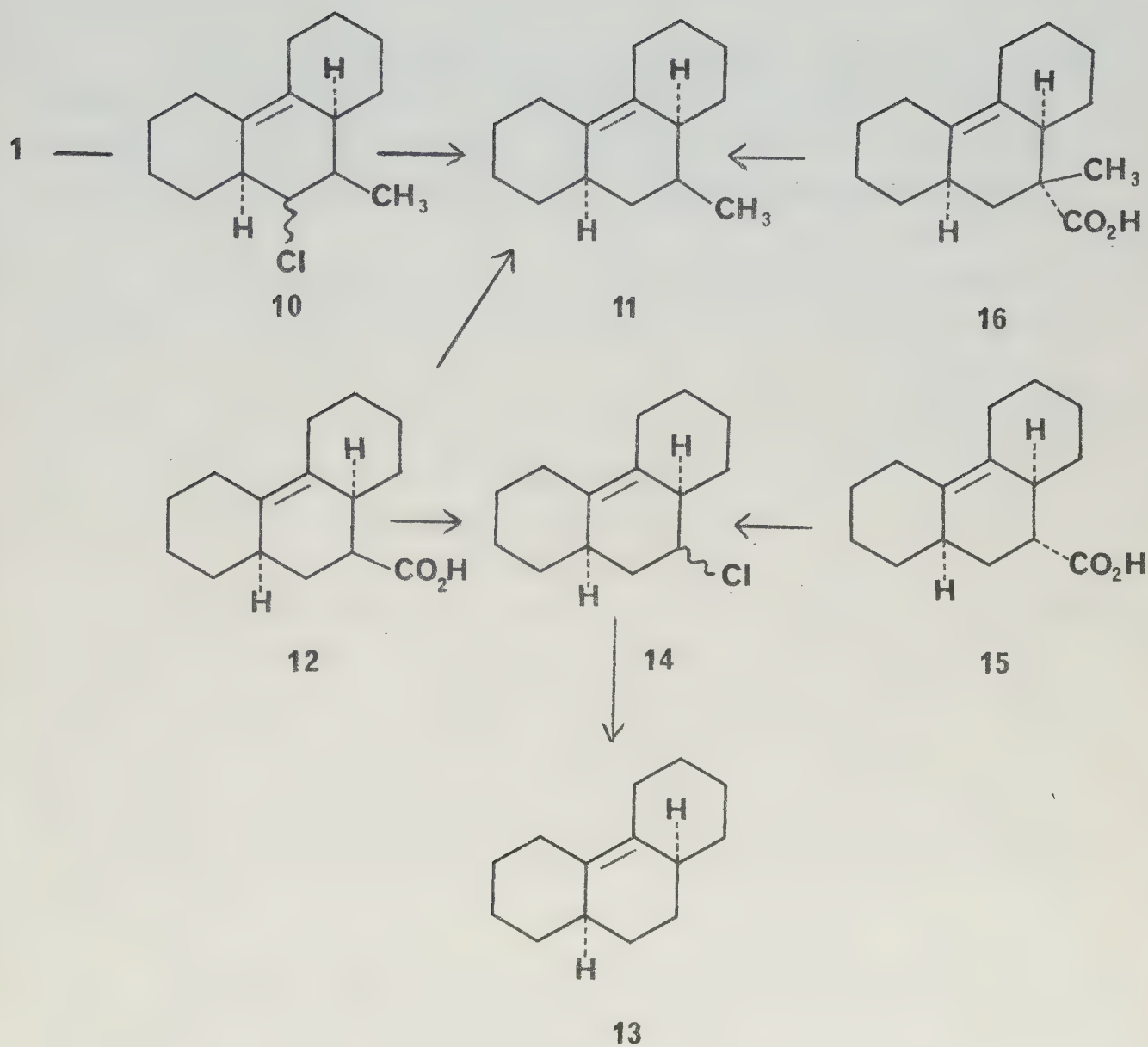
Pour cela, on peut effectuer une corrélation entre l'acide étudié et un autre composé de structure connue. Nous avons utilisé dans ce but la décarboxylation de l'acide par la méthode de KACHI (7). L'acide réagit en présence de chlorure de lithium et de tétracétate de plomb en milieu benzénique ou toluénique pour donner un dérivé chloré suivant la réaction :



Signalons, qu'à notre connaissance, cette réaction n'a pas encore été utilisée pour la décarboxylation d'acides insaturés, ni a fortiori d'acides cyclohexène carboxyliques.

On suit la réaction de décarboxylation, grâce au dégagement de gaz carbonique. On obtient, avec un rendement convenable, le méthyl-10 chloro-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène 10 dont la stéréochimie du Cl en position 9 n'est pas déterminée. Ce composé chloré 10, purifié par chromatographie sur colonne, présente en U.V. un  $\epsilon$  de 11 500 à 209 nm. Ceci montre qu'il n'y a pas eu migration de la double liaison au cours de la réaction de décarboxylation, bien que l'on se trouve en présence d'acide acétique.







On effectue ensuite la réduction du composé chloré 10 au moyen de l'aluminohydruure de lithium et on obtient uniquement, avec un rendement de 93 %, le méthyl-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-cis 11 de structure connue (4).

Nous avons ainsi établi, de façon complète, la structure de l'acide obtenu par la réaction de Diels-Alder précédente : il s'agit de l'acide 1 possédant le groupe  $-\text{CH}_3$  en cis par rapport à la jonction de cycles 8a-10a et le groupe  $-\text{CO}_2\text{H}$  en trans par rapport à cette même jonction de cycles.

Remarquons que la réaction de décarboxylation utilisée peut être généralisée à tous nos acides cycliques insaturés. Elle permet de démontrer la nature cis de la jonction de cycles 8a-10a pour tous les composés dont la structure n'était pas établie jusqu'ici de façon complète. Rappelons en effet que la nature cis de cette jonction de cycles avait été démontrée seulement pour les diacides en 9-10 et leurs dérivés (5), tels que le diester 4 et pour le  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis 13 (8).

Le fait que nous ayons relié ici, l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-cis 12 à l'ester 4, par l'intermédiaire de l'hydrocarbure 11 et de l'acide 1, confirme que la jonction de cycles 8a-10a est cis dans l'acide 12. Cependant il est facile, pour vérification, de relier par décarboxylation l'acide 12 à l'hydrocarbure 13. Par action de  $\text{LiCl}$  et de  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  sur l'acide 12, nous obtenons le dérivé chloré 14 qui, réduit par  $\text{LiAlH}_4$ , conduit, avec un rendement de 60 %, à l'hydrocarbure 13 de structure connue (8).

De même à partir de l'acide 15, épimère de l'acide 12, on obtient le même hydrocarbure 13 en passant par le même composé chloré 14. Ces résultats confirment donc que les acides dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9 possèdent la jonction de cycles 8a-10a cis.

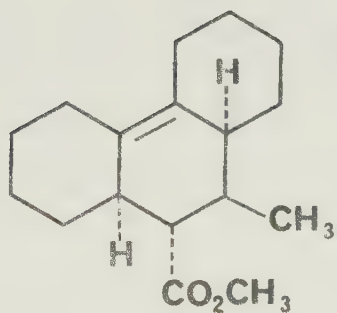
Signalons encore que la réaction de décarboxylation effectuée sur l'acide méthyl-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans 16 conduit au dérivé chloré, puis à l'hydrocarbure 11. Ceci montre que la jonction de cycles 8a-10a est cis pour l'acide 16 et pour ses dérivés.



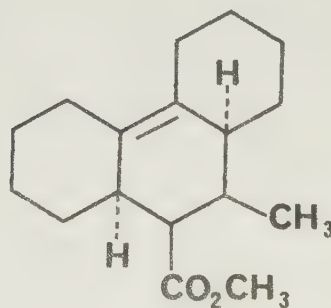
En conclusion, la réaction de décarboxylation s'effectue sur les acides dodécahydrophénanthréniques sans affecter la position de la double liaison ni la structure de ces acides en ce qui concerne les divers substituants.

Le fait que l'on n'obtienne que l'acide 1 par condensation diénique du bicyclohexényle-1,1' avec l'acide crotonique est assez surprenant. Nous avons vu, au cours d'études antérieures, que la structure des produits ainsi obtenus (9) est uniquement le fait du mécanisme de la réaction de Diels-Alder, la stabilité thermodynamique des composés formés n'intervenant pas. Ici, nous opérons à des températures plus élevées, de l'ordre de 220°C et on peut à nouveau se poser la question.

Nous avons essayé d'épimériser l'ester méthylique 3 au moyen du méthylate de sodium. Cette réaction effectuée, soit pendant 14 h, soit pendant 20 h, conduit au même mélange d'acides. Ce mélange, soumis à l'action du diazométhane, conduit à un mélange d'esters analysé en C.P.V. On constate la présence de 2 % d'un nouvel ester de temps de rétention 6 mn 28 s et 3 % d'un autre ester à 9 mn 04 s à côté de 95 % d'ester initial 3. L'épimérisation



3

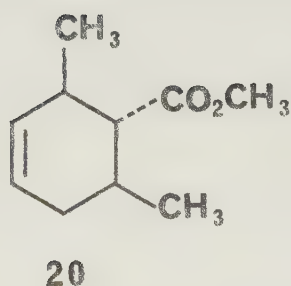
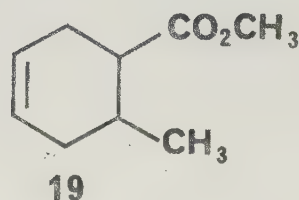
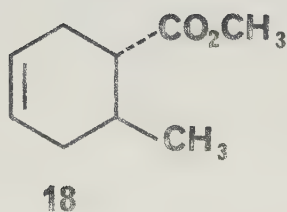


17



de ce composé est donc à peu près nulle. Le fait que l'ester 3, donc l'acide 1, soit très stable par rapport aux autres isomères possibles n'intervient peut être pas dans la réaction de Diels-Alder, mais il fallait quand même signaler ce point. Par épimérisation avec le méthylate, on pouvait d'ailleurs attendre surtout la formation de l'ester 17 puisque c'est le groupe  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  qui est susceptible de s'épimériser, or on sait que les composés cis-syn-cis sont les plus encombrés du point de vue stérique.

Il est intéressant de comparer ces résultats avec ceux obtenus en série monocyclique.



Nous avons effectué l'action du méthylate de sodium sur le méthyl-2 cyclohexène-4 carboxylate de méthyle trans 18 pendant 14 h et obtenu, après traitement du produit de la réaction par le diazométhane, un mélange contenant 65 % d'ester initial et 35 % de son épimère cis 19.



Ces résultats sont conformes à ceux qu'ont obtenu KUGATOVA-SHEMYAKINA et coll. (10), ainsi que GREEN et BEROZA (11). Par contre, le diméthyl-2,6 cyclohexène-3 carboxylate de méthyle 20 ne s'équilibre pas (10). Il n'est donc pas étonnant que l'ester tricyclique 3 encore plus encombré que 20 ne donne pratiquement pas l'épimérisation.

Nous devons remarquer une particularité relevée dans le spectre R.M.N. de l'ester 18 et de l'acide correspondant. Pour l'ester, le groupe méthyle donne un signal comportant trois pics à 0,89, 0,94 et 0,97.10<sup>-6</sup>, le méthoxyle donnant un signal unique à 3,635.10<sup>-6</sup>. De même, le méthyle de l'acide correspondant donne trois signaux à 0,97, 1,04 et 1,07.10<sup>-6</sup>. Nous n'avons pas trouvé une explication absolument satisfaisante de la multiplicité du signal du méthyle.



## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire à l'aide de l'appareil du Dr. TOTTOLI. Les analyses ont été effectuées au laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M. Les spectres I.R. ont été déterminés en solution 0,2 M dans  $\text{CCl}_4$ , soit au moyen d'un spectrophotomètre Perkin Elmer 221, soit d'un spectrophotomètre Beckman I.R. 8. Les spectres U.V. des produits, en solution dans l'alcool à 95 %, ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre Beckman DK 1. Les spectres R.M.N. ont été déterminés dans  $\text{CCl}_4$  au moyen d'un appareil Varian A 60 (référence interne TMS).

L'appareil de chromatographie en phase vapeur utilisé est un appareil Perkin-Elmer, Fractovap F-20 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. Les conditions expérimentales sont les suivantes : longueur de la colonne 2 m, diamètre intérieur : 2,7 mm ; phase stationnaire : graisse de silicones DC (colonne 62-S-11-14) pour les esters, apiezon L (colonne 62-S-37-14) pour les hydrocarbures. Pour les produits tricycliques la température d'injection est de 310°C, la température de la colonne 230°C. Pour les produits monocycliques la température d'injection est de 210°C et celle de la colonne de 130°C. Le gaz vecteur est l'azote, sa pression d'entrée sera indiquée dans chaque cas. Flamme : pression d'entrée de l'hydrogène : 1,2 bar, de l'air comprimé : 1,2 bar.

Acide méthyl-10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis anti-trans 1.

Dans un tube scellé de 180 cm<sup>3</sup> on place 17,5 g de bicyclohexényle-1,1' et 10 g d'acide crotonique recristallisé au préalable dans l'éther de pétrole, en solution dans 140 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre. On ajoute 0,2 g d'hydroquinone. On maintient pendant 12 h à 220°C. Après refroidissement, on chasse le toluène sous pression réduite et obtient 23,1 g de produit. On ajoute 30 cm<sup>3</sup> de pentane et on abandonne à 0° ; l'acide cristallise. On obtient 10 g d'acide 1 ; F = 164°C (éther de pétrole-acétate d'éthyle-pentane : 70/20/10) Litt. = 164°C ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{-nBu}$ ) (1). Rdt. = 45 %.



Analyse  $C_{16}H_{24}O_2$  : Calc. % : C 77,42 H 9,68  
Tr. : 77,43 9,61.

I.R. ( $CHCl_3$ ) : 2930 et 2855 FF, 1700 FF, 1447 F, 1385 f, 1415 m, 1395 F, 1220 m, 1175 m, 1130 et 1115 f, 1094 f, 1037 ff, 1000 ff, 957 f, 937 f, 887 f, 848 f, 828 ff  $cm^{-1}$ .

R.M.N. ( $CDCl_3$ ) : doublet (3 H) centré à  $0,93.10^{-6}$  ; massif complexe (18 H) entre  $0,60$  et  $2,50.10^{-6}$  ; deux signaux élargis (2 H) à  $2,67$  et  $2,83.10^{-6}$  ; singulet (1 H) à  $11,80.10^{-6}$ .

Méthyl-10 carbométhoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-anti-trans 3.

A une solution de 2,5 g (10 mmoles) d'acide 1 dans  $40\text{ cm}^3$  d'éther, on ajoute goutte à goutte 25 mmoles de diazométhane en solution étherée en agitant et maintenant la température du mélange réactionnel entre 0 et  $5^\circ$ . On cesse l'addition lorsque la solution possède la couleur jaune persistante.

On abandonne 12 h à  $20^\circ$  ; la solution est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium à 20 %, puis à l'eau. On chasse l'éther et recueille 2,3 g d'ester 3 qui cristallise.  $F = 84^\circ C$  (Pentane/éther éthylique : 80/20). Cet ester donne en C.P.V. (pression d'azote = 2,1 bars) un seul pic à 7 mn 53 s.

Analyse  $C_{17}H_{26}O_2$  : Calc. % : C 77,86 H 9,92  
Tr. : 77,22 9,88.

U.V. : 209 nm,  $\epsilon = 11400$ .

I.R. : 2925 et 2854 FF, 1735 F, 1445 F, 1385 f, 1352 m, 1321 m, 1293 m, 1280 f, 1253 m, 1235 m, 1195 m, 1163 F, 1148 m, 1123 f, 1026 f, 1003 f, 963 ff, 893 ff, 850 f  $cm^{-1}$ .

R.M.N. : doublet (3 H) centré à  $0,78.10^{-6}$  ( $J = 5\text{ Hz}$ ) ; massif complexe (18 H) entre  $0,50$  et  $2,50.10^{-6}$  ; deux signaux élargis (2 H) à  $2,67$  et  $2,83.10^{-6}$  ; singulet (3 H) à  $3,63.10^{-6}$ .



$\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène dicarboxylate d'éthyle 9-10 cis-trans 4.

Ce composé a été préparé selon la méthode connue (5) en condensant le bicyclohexényle-1,1' et le fumarate d'éthyle.  $F = 57,5^\circ$  (eau-alcool éthylique : 1/3).

C.C.M. (éluant : éther de pétrole contenant 12 % d'éther éthylique) : produit homogène,  $R_f = 0,51$ .

U.V. : 207,5 nm,  $\epsilon = 14450$ .

I.R. : 2980 F, 2927 et 2850 FF, 1730 FF, 1472 f, 1440 m, 1370 m, 1340 m, 1318 m, 1307 m, 1275 F, 1250 F, 1225 F, 1192 et 1180 FF, 1161 et 1150 FF, 1110 m, 1095 m, 1050 f, 1041 et 1034 F, 1010 f, 855 f  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. : un triplet (6 H) centré à  $1,23 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz) ; massif complexe (20 H) entre  $0,65$  et  $3,30 \cdot 10^{-6}$  ; un quadruplet (4 H) centré à  $4,09 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz). Si on prend le spectre avec une plus grande résolution, on constate que le signal des groupes  $-\text{CH}_3$ , et celui des  $-\text{CH}_2$  des groupes carbéthoxyles sont dédoublés ( $J = 0,7$  Hz).

Dihydroxyméthyl-9,10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-trans 5.

Sa préparation est connue (6) ;  $F = 149^\circ\text{C}$  (méthylcyclohexane).

U.V. : 209 nm,  $\epsilon = 8900$ .

I.R. : cf. (5).

R.M.N. : (80 mg dans  $0,4 \text{ cm}^3 \text{CCl}_4$ ) : massif complexe (20 H) entre  $0,50$  et  $3,40 \cdot 10^{-6}$  avec sommets à  $1,73$ ,  $3,07$  et  $3,18 \cdot 10^{-6}$  ; massif centré à  $3,72 \cdot 10^{-6}$  (2 H) ; massif (4 H) centré à  $4,33 \cdot 10^{-6}$ .

(80 mg dans  $0,8 \text{ cm}^3 \text{CCl}_4$ ) : apparition d'un pic à  $2,75 \cdot 10^{-6}$  (protons hydroxyliques).



Mésylate 6 du diol 5.

Dans un erlenmeyer de 250 cm<sup>3</sup> on place 2,5 g de diol 5 en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. On ajoute lentement, en agitant, 12 g de CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. On doit maintenir la température à 20° environ, dans le mélange réactionnel, au cours de l'addition. On agite encore pendant 2 h 30. La solution est versée ensuite sur 200 g de glace pilée. On extrait trois fois avec 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme que l'on lave avec une solution d'acide chlorhydrique 2 N, puis avec une solution de carbonate de sodium à 10 % jusqu'à neutralité et enfin à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et chasse le chloroforme sous pression réduite. On recueille 3 g de produit brut que l'on chromatographie sur 130 g de silice. La fraction intéressante est constituée par 550 mg de dimésylate 6. Ce composé a été séparé de monomésylates qui migrent plus rapidement et que l'on n'étudie pas. On a récupéré après chromatographie 1,9 g de diol 5 qui n'a pas réagi.

|                                                                       |   |         |   |   |        |
|-----------------------------------------------------------------------|---|---------|---|---|--------|
| Analyse C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> | : | Calc. % | : | C | 57,75  |
|                                                                       |   | Tr.     | : |   | 57,60. |

Diméthyl-9,10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-trans 7.

a) Par réduction du dimésylate 6 du diol 5.

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> on introduit 0,7 g d'aluminohydrure de lithium en suspension dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane (THF) anhydre ; on ajoute goutte à goutte 500 mg du dimésylate 6 en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de THF anhydre. On porte à ébullition pendant 14 h. Après refroidissement on décompose par une solution de sel de Seignette à 20 %, filtre sur verre fritté et sèche sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>. Le THF est chassé sous pression réduite. Le produit obtenu est filtré sur alumine en éluant avec de l'éther de pétrole. On obtient environ 200 mg d'hydrocarbure 7, liquide. Cet hydrocarbure donne en C.P.V. (pression d'azote : 2,3 bars) un seul pic de temps de rétention 17 mn 30 s.



Analyse  $C_{16}H_{26}$  : Calc. % : C 88,07 H 11,93  
Tr. : 88,20 11,80.

U.V. : 211 nm,  $\epsilon$  = 10500.

I.R. (liquide) : 2980 à 2830 FF, 2670 m, 1445 F, 1380 F, 1340 m, 1305 f, 1284 f, 1260 m, 1244 m, 1180 ff, 1167 f, 1145 ff, 1117 f, 1090 f, 1061 f, 1046 m, 1030 m, 985 m, 957 m, 930 f, 900 ff, 869 m, 846 m, 839 m, 818 f, 800 f  $cm^{-1}$ .

R.M.N. : massif complexe (18 H) entre 0,70 et  $2,40 \cdot 10^{-6}$  ; un signal (6 H) à  $0,90 \cdot 10^{-6}$  ; deux signaux élargis (2 H) à 2,63 et  $2,81 \cdot 10^{-6}$ .

b) Par réduction du mésylate 9 de l'alcool 8.

On réduit, comme indiqué ci-dessus, 1,3 g de mésylate 9 en solution dans 30  $cm^3$  de THF anhydre par 0,8 g de  $LiAlH_4$  en suspension dans le même solvant. Après ébullition pendant 14 h et traitement par la méthode habituelle, on recueille un produit qui montre en CCM (support : silice plâtrée ; éluant : éther éthylique-éther de pétrole : 30/70) la présence d'un hydrocarbure, qui migre avec le front de solvant ; il reste une faible quantité de mésylate 9, Rf. = 0,44. On filtre le produit brut sur alumine en éluant avec de l'éther de pétrole. On obtient 380 mg de produit liquide. Rdt. = 42 %.

La C.P.V. et les spectres I.R. et R.M.N. montrent que ce produit est pur et qu'il est identique à l'hydrocarbure 7.

Méthyl-10 hydroxyméthyl-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-anti-trans 8.

A 1 g de  $LiAlH_4$ , en suspension dans 50  $cm^3$  d'éther anhydre, on ajoute lentement en agitant 3,6 g d'acide 1 en solution dans 150  $cm^3$  du même solvant. On porte à ébullition pendant 14 h. Après refroidissement, on ajoute 30  $cm^3$  d'éther et on traite goutte à goutte par une solution aqueuse de sel de Seignette à 20 %. On filtre, lave le précipité à l'éther, sèche sur  $SO_4Na_2$  et chasse l'éther sous pression réduite. On obtient 2,8 g d'alcool 8.  
Rdt. = 82 %.



Analyse  $C_{16}H_{26}O$  : Calc. % : C 82,05  
Tr. : 81,50.

U.V. : 210,5 nm,  $\epsilon = 11220$ .

I.R. ( $CHCl_3$ ) : en solution 0,2 M :  $\nu_{OH}$  libre à  $3620\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{OH}$  associé intermoléculairement de  $3550$  à  $3300\text{ cm}^{-1}$  ; autres bandes à : 2925 et 2850 FF, 1448 F, 1440 F, 1384 f, 1340 f, 1260 f, 1235 f, 1180 f, 1090 m, 1070 m, 1060 m, 1043 m, 1003 m, 975 f, 950 m, 917 f, 900 ff, 860 ff,  $843\text{ f cm}^{-1}$ .

R.M.N. : 80 mg en solution dans  $0,4\text{ cm}^3 CDCl_3$  : massif complexe (18 H) entre  $0,50$  et  $2,23 \cdot 10^{-6}$  ; un doublet (3 H) centré à  $0,96 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7\text{ Hz}$ ) ; un singulet (1 H) à  $2,0 \cdot 10^{-6}$  ; deux signaux élargis (2 H) à  $2,67$  et  $2,82 \cdot 10^{-6}$  ; un doublet (2 H) centré à  $3,73 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 3\text{ Hz}$ ).

80 mg en solution dans  $0,8\text{ cm}^3 CDCl_3$  : spectre identique sauf pour le singulet à  $2,0 \cdot 10^{-6}$  qui s'est déplacé à  $1,60 \cdot 10^{-6}$  (proton hydroxylique).

#### Mésylate 9 de l'alcool 8.

Dans un erlenmeyer, muni d'un agitateur magnétique, on place 2 g d'alcool 8 en solution dans  $50\text{ cm}^3$  de pyridine anhydre. On ajoute lentement, en agitant, 4,0 g de  $CH_3SO_2Cl$  en solution dans  $10\text{ cm}^3$  de pyridine. On maintient la température à  $20^\circ$  en plongeant dans un bain d'eau si nécessaire.

Après agitation pendant 2 h 30 on traite de la même façon que pour la préparation du mésylate 6. On obtient 2,2 g de produit brut : Rdt. = 82 %.

F =  $104^\circ\text{C}$  (éther de pétrole-éther éthylique : 50/50).

CCM (silice plâtrée ; éther-éther de pétrole : 30/70) : produit homogène, Rf. = 0,53.

Analyse  $C_{17}H_{28}O_3S$  : Calc. % : C 65,36  
Tr. : 65,12.



U.V. : 210 nm,  $\epsilon$  = 12400.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) : 2935 et 2850 FF, 1447 F, 1360 et 1338 FF, 1170 F, 1088 f, 1023 f, 1002 m, 970 F, 930 FF, 873 m, 845 m, 831 m, 815 m  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) : massif complexe (18 H) entre 0,40 et  $2,40 \cdot 10^{-6}$  ; un doublet (3 H) centré à  $0,96 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 6$  Hz) ; deux signaux élargis (2 H) à 2,63 et  $2,82 \cdot 10^{-6}$  ; un singulet (3 H) à  $3,01 \cdot 10^{-6}$  ; un doublet (2 H) centré à  $4,32 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 2,5$  Hz).

Méthyl-10 chloro-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène 10.

Dans un réacteur de 50  $\text{cm}^3$  muni d'un agitateur à ancre, d'une arrivée d'azote, et d'un réfrigérant ascendant suivi d'une garde à chlorure de calcium puis d'un bulleur à eau de chaux, on introduit 350 mg d'acide 1, 30  $\text{cm}^3$  de toluène anhydre et 1 g de tétracétate de plomb. On agite et balaye par un courant d'azote R. On ajoute ensuite 200 mg de chlorure de lithium et porte à ébullition pendant 2 h 30 en agitant. L'eau de chaux se trouble. Après refroidissement du mélange réactionnel on reprend par 100  $\text{cm}^3$  d'eau et décante la phase organique. On extrait la phase aqueuse avec trois fractions de 50  $\text{cm}^3$  d'éther éthylique. On joint les éthers et la phase organique et lave par une solution concentrée de carbonate de sodium, puis par une solution diluée d'acide chlorhydrique et enfin deux fois avec 150  $\text{cm}^3$  d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'éther sous vide. Le composé obtenu est filtré sur courte colonne d'alumine préparée selon Brockmann, en éluant avec de l'éther de pétrole pour séparer le dérivé chloré de l'acide 1 qui n'a pas réagi. Le produit obtenu est liquide et homogène en CCM. Il donne un test au fil de cuivre positif. On recueille 220 mg de dérivé 10.

|                                                 |           |     |       |   |       |
|-------------------------------------------------|-----------|-----|-------|---|-------|
| Analyse $\text{C}_{15} \text{H}_{23} \text{Cl}$ | : Calc. % | : C | 75,47 | H | 9,65  |
|                                                 | Tr.       | :   | 75,63 |   | 9,58. |

U.V. : 209 nm,  $\epsilon$  = 11500.

I.R. (liquide) : 2980 à 2850 FF, 2670 f, 1447 F, 1382 m, 1360 f, 1345 f, 1325 f, 1305 ff, 1265 f, 1242 m, 1205 m, 1185 ff, 1161 f, 1117 ff, 1075 ff, 1068 f, 1046 f, 1000 ff, 957 f, 946 m, 938 f, 913 ff, 886 m, 850 m, 830 m, 811 f, 781 f, 759 F  $\text{cm}^{-1}$ .



Méthyl-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-cis 11.

A 3 g de  $\text{LiAlH}_4$ , en solution dans  $75 \text{ cm}^3$  de THF anhydre, on ajoute lentement 1 g de dérivé chloré 10 en solution dans  $75 \text{ cm}^3$  de THF anhydre. On porte à ébullition pendant 8 h. Après refroidissement, on décompose par une solution aqueuse de sel de Seignette à 20 %, filtre et lave le précipité d'alumine avec du THF chaud. On sèche sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , filtre, chasse l'éther et recueille 0,8 g de produit liquide.

Rdt. = 93 %.

En C.P.V., le produit obtenu a un temps de rétention de 11 mn 26 s. Les spectres I.R. et R.M.N. du produit obtenu et ceux de l'hydrocarbure 11 sont superposables [ Cf. (4) ].

$\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis 13.

a) A partir de l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrènegarboxylique-9 cis-cis 12 :

Le montage utilisé est le même que pour la décarboxylation de l'acide 1. Cette réaction est effectuée sur 2,5 g d'acide 12 en solution dans  $50 \text{ cm}^3$  de toluène et avec 2,5 g de tétracétate de plomb et 600 mg de chlorure de lithium. On opère sous azote R et porte à ébullition pendant 3 h 30. On traite de la même façon que pour la préparation du composé 10 et obtient 2,3 g de produit liquide 14 qui donne, au test du fil de cuivre, un résultat positif.

2,3 g de chlcro-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène 14 en solution dans  $100 \text{ cm}^3$  d'éther anhydre sont réduits pendant 5 h par 0,6 g de  $\text{LiAlH}_4$  en suspension dans  $50 \text{ cm}^3$  d'éther anhydre. On traite suivant la méthode habituelle et obtient 1,2 g de produit. En C.P.V. ce composé donne un seul pic à 12 mn 41 s.

Les spectres I.R. et R.M.N. sont superposables à ceux de l'hydrocarbure 13 [ Cf. (8) ].



b) A partir de l'acide  $\Delta$  4a(4b) dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans 15 :

On opère rigoureusement de la même façon qu'à partir de l'acide 12, et recueille dans les mêmes conditions l'hydrocarbure 13. Le rendement en chlorure intermédiaire 14 est de 70 %.

Décarboxylation de l'acide méthyl-9  $\Delta$  4a(4b) dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans 16 :

Dans le réacteur décrit ci-dessus on place 4 g d'acide 16 en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. On ajoute 3,2 g de tétracétate de plomb et après avoir balayé avec le courant d'azote, 0,72 g de chlorure de lithium. Après traitement par la méthode déjà décrite, on obtient 2,5 g de dérivé chloré (test au fil de cuivre positif).

La réduction par LiAlH<sub>4</sub> conduit à l'hydrocarbure 11 donnant un pic unique en C.P.V. à 11 mn 26 s. Rdt. = 30 %. Le spectre I.R. est identique à celui qui a déjà été publié [Cf. (4)] .

Essai d'épimérisation de l'ester 3.

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> surmonté d'un réfrigérant, on introduit 50 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et 5,3 g de sodium. Quand celui-ci est consommé on introduit 0,250 g d'ester 3 dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol. On porte à ébullition pendant 14 h. On ajoute ensuite 30 cm<sup>3</sup> de méthanol contenant 10 cm<sup>3</sup> d'eau. On chasse à l'évaporateur rotatif, reprend par l'eau et extrait à l'éther. On acidifie les eaux avec l'acide chlorhydrique à 20 %, extrait trois fois avec 100 cm<sup>3</sup> d'éther, sèche sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>, filtre et chasse l'éther. On recueille un acide cristallisé, F = 158-163°.

L'action du diazométhane, selon le procédé habituel, sur cet acide conduit à 0,220 g d'un mélange d'esters. La C.P.V. montre que ce mélange est



composé par 95 % d'ester 3 de temps de rétention 7 mn 53 s, par 3 % d'un ester qui passe à 6 mn 28 s et 2 % d'un dernier ester qui passe à 9 mn 04 s.

Acide méthyl-2 cyclohexène-4 carboxylique trans.

On l'a obtenu par condensation du butadiène et de l'acide crotonique  
[Cf. (11)].

F = 62,5°C (éther de pétrole). Litt. = 64-65°C (11).

I.R. (CS<sub>2</sub>) : identique à celui donné dans la littérature (11).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) : trois pics (3 H) à 0,97 , 1,04 et 1,07.10<sup>-6</sup> ; massif complexe (6 H) entre 1,45 et 2,58.10<sup>-6</sup> avec sommets à 1,97 , 2,08 et 2,32.10<sup>-6</sup> ; doublet (2 H) à 5,66 et 5,68.10<sup>-6</sup> ; singulet (1 H) à 12,06.10<sup>-6</sup>.

|                                                                 |   |       |   |       |
|-----------------------------------------------------------------|---|-------|---|-------|
| Analyse C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> : Calc. % | C | 68,57 | H | 8,57  |
| Tr.                                                             | : | 68,68 |   | 8,66. |

Méthyl-2 cyclohexène-4 carboxylate de méthyle trans 18.

Sa préparation est effectuée par action du diazométhane en solution étherée sur l'acide précédent, selon la méthode habituelle.

Eb<sub>20</sub> = 87°.

. . . C.P.V. (T° colonne = 130°C, P<sub>N<sub>2</sub></sub> = 1,0 bar) : un seul pic, de temps de rétention 13 mn 47 s.

I.R. (CCl<sub>4</sub>) : 3030 m, 2992 f, 2953 m, 2925 et 2910 m, 2874 m, 2846 f, 2833 m, 1735 FF, 1652 ff, 1456 m, 1428 F, 1370 et 1316 m, 1258 et 1234 m, 1191 m, 1176 et 1158 F, 1126 et 1088 f, 1047 f, 1027 et 1019 m, 1004 f, 949 et 899 ff, 887 f cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. (CCl<sub>4</sub>) : un signal de trois pics (3 H) à 0,89, 0,94 et 0,97.10<sup>-6</sup> ; massif complexe (6 H) entre 1,38 et 2,62.10<sup>-6</sup>, avec sommets à 1,93 , 2,01 , 2,17 et 2,23.10<sup>-6</sup> ; singulet fin (3 H) à 3,635.10<sup>-6</sup> ; doublet (2 H) à 5,60 et 5,62.10<sup>-6</sup>.



Epimérisation de l'ester 18.

Elle a été effectuée de la même manière que pour l'ester 3. Le produit obtenu, traité par le diazométhane, conduit au mélange des esters 18 et 19.

C.P.V. ( $t^\circ$  colonne =  $130^\circ\text{C}$ ,  $P_{\text{N}_2}$  = 1,0 bar) : 65 % d'ester 18, de temps de rétention 13 mn 47 s, et 35 % d'ester 19 de temps de rétention 15 mn 12 s.

Litt. : 68 % d'ester 18, 32 % d'ester 19 [cf. (10)] ; 64 % d'ester 18, 36 % d'ester 19 [cf. (11)] .

R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ ) du mélange des esters 18 et 19 : un signal de quatre pics (3 H) à 0,84 , 0,89 , 0,94 et  $0,97 \cdot 10^{-6}$  ; massif complexe (6 H) entre 1,38 et  $2,73 \cdot 10^{-6}$ , avec sommets à 1,93 , 2,01 , 2,17 et  $2,23 \cdot 10^{-6}$  ; deux pics (3 H) à 3,625 et  $3,635 \cdot 10^{-6}$  ; doublet (2 H) à 5,60 et  $5,62 \cdot 10^{-6}$ , plus large que pour l'ester 18 pur.



BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. BERGMANN, L. HASKELBERG et F. BERGMANN, J. org. Chem., 1942, 7, 303.
  - (2) H. CHRISTOL et M. LEVY, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3043.
  - (3) H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Tetrahedron, 1966, 22, 2523.
  - (4) H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Bull. Soc. chim., 1968, p. 1165.
  - (5) H. CHRISTOL et M. LEVY, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3046.
  - (6) H. CHRISTOL, M. LEVY et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1965, p. 746.
  - (7) J.K. KOCHI, J. org. Chem., 1965, 30, 3265.
  - (8) H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Ann. Chim., 1968, 3, 145.
  - (9) H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Ann. Chim., 1968, 3, 361.
  - (10) G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA et G.M. NIKOLAEV, J. org. Chem., USSR, 1967, 3, 1408.
  - (11) N. GREEN et M. BEROZA, J. org. Chem., 1959, 24, 761.
-



COMPOSES DU TYPE MALONIQUE EN SERIE DODECAHYDROPHENANTHRENIQUE. \*

\* Avec H. CHRISTOL et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim. à paraître.



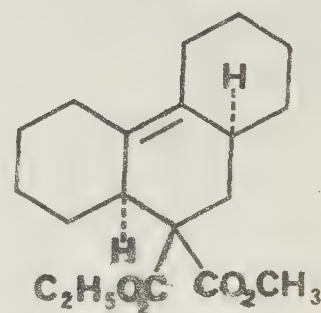
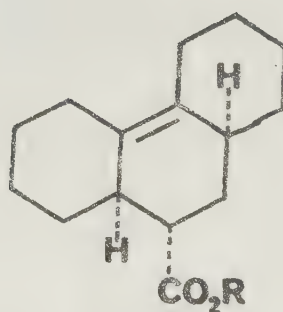
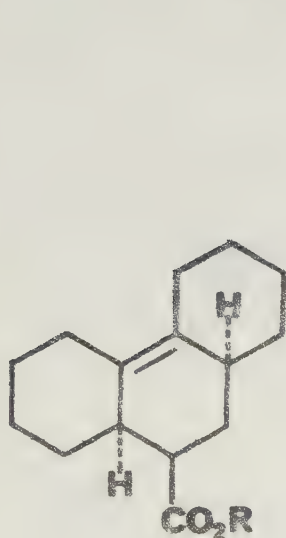
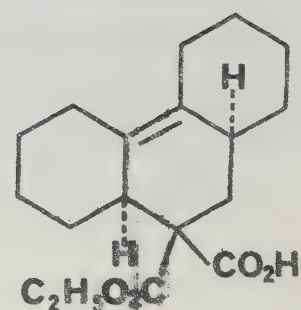
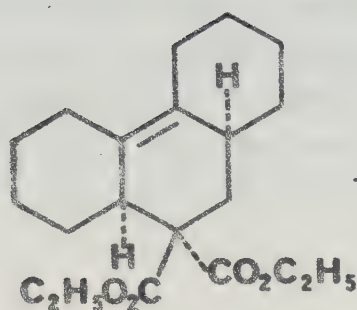
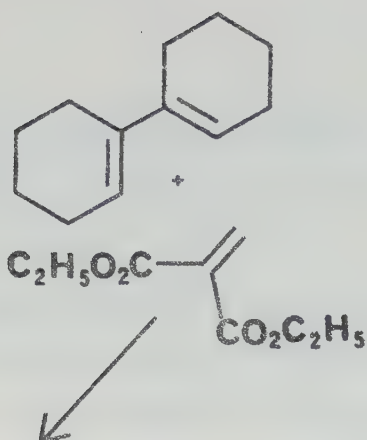
Dans le cadre général de nos recherches en série dodécahydrophénanthrénique, nous avons envisagé l'étude stéréochimique de composés disubstitués en position 9 par des groupes acides carboxyliques ou esters.

Le produit de départ est le dicarbéthoxy-9,9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène 1 déjà synthétisé par LEVINA et coll. (1). Ce composé est très vraisemblablement l'isomère de jonction de cycle 8a - 10a cis. C'est ce que nos connaissances sur le mécanisme de la réaction de Diels-Alder nous permettent de prévoir. De plus le maximum d'absorption UV à 212,5 nm ( $\epsilon = 8700$ ) et la présence en RMN des deux signaux habituels à 2,57 et 2,76.10<sup>-6</sup> (2) confirment bien la position bi-exo cyclique de la double liaison et la nature cis de la jonction des cycles. Pour conclure définitivement il était nécessaire de relier le diester 1 à des produits de structure connue, comme les acides dodécahydrophénanthréni-ques-9 cis 4 et trans 5 ou les esters correspondants 2 et 3 (3).

Dans ce but, nous avons effectué la saponification du diester 1 dans les conditions indiquées par LEVINA et coll. (1) qui disaient parvenir ainsi directement à un monoacide résultant de la double saponification du diester 1 suivie de la décarboxylation immédiate du diacide.

En fait nous avons obtenu un composé présentant un point de fusion 151° correspondant bien à celui décrit par les auteurs (1) (F = 148°) mais qui est en réalité, un acide-ester 6. En particulier, le spectre de RMN montre sans ambiguïté que 6 est un monoacide et possède une fonction carbéthoxyle. De plus, nous avons effectué l'action du diazométhane sur l'acide 6 et obtenu un seul produit 7 dont la structure est confirmée par RMN et qui se caractérise, en CPV, par un temps de rétention différent de celui des esters 2 ou 3 que l'on aurait obtenu si l'identification proposée par LEVINA et coll. (1) avait été exacte.





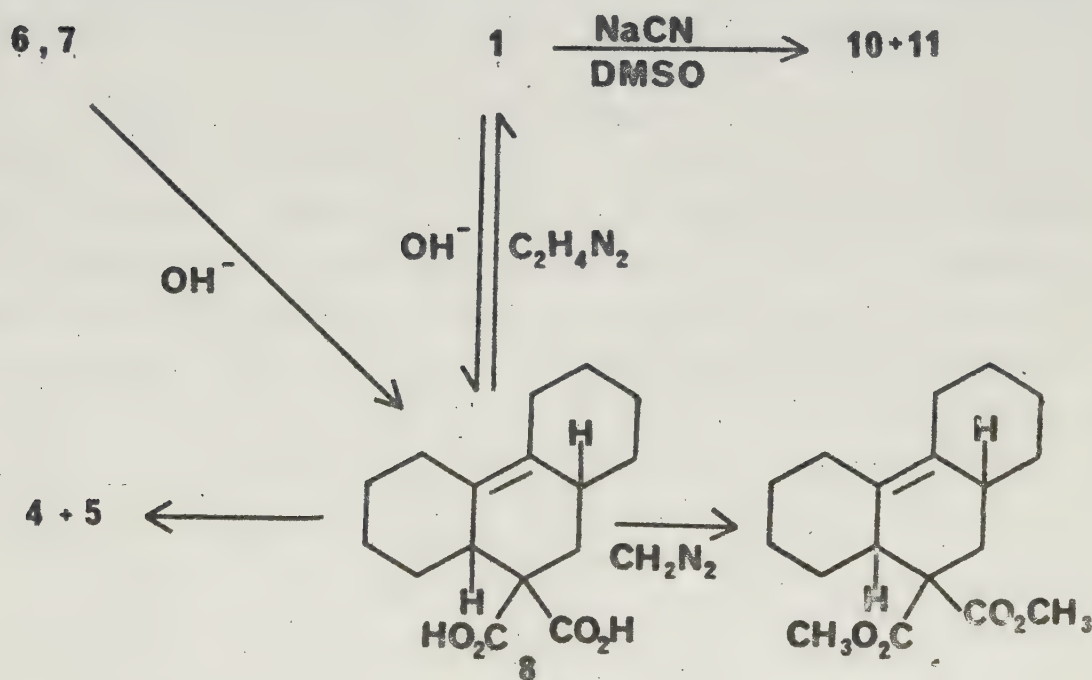
2  $\text{R} = \text{CH}_3$   
 4  $\text{R} = \text{H}$   
 10  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

3  $\text{R} = \text{CH}_3$   
 5  $\text{R} = \text{H}$   
 11  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$



La réaction de saponification du composé 1 n'a donc atteint que l'une des deux fonctions ester. Ce résultat est en accord avec les travaux de JACOBS et coll. (4) et de MUSSO et coll. (5).

Pour obtenir l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène dicarboxylique-9,9 cis 8 (\*) à partir du diester 1 nous avons dû opérer dans des conditions plus fortes en effectuant une hydrolyse prolongée (68 h au lieu de 3 h) de ce diester. Ce diacide 8 se solvate facilement, car il cristallise avec une molécule de benzène lorsqu'on le recristallise dans le mélange benzène-éther de pétrole 90/10 et avec une molécule de chloroforme à partir d'une solution dans le chloroforme contenant 10 % de pentane. Ces résultats sont confirmés par la microanalyse et les spectres RMN.



A partir des esters mixtes 6 et 7 on obtient également le diacide 8.

L'action du diazométhane sur le diacide 8 conduit au dicarbo-méthoxy-9,9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène 9. Ce produit possède en UV un  $\epsilon = 10500$  à 211 nm et présente en RMN les signaux habituels à 2,62 et

(\*) Pour la nomenclature se reporter à la référence (6).



$2,81.10^{-6}$  caractéristiques des composés  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthréniques à jonction de cycles cis.

L'acide 8 est bien le diacide dérivé de l'ester 1 car on retrouve bien ce diester lorsqu'on effectue l'action du diazoéthane sur 8.

La décarboxylation de l'acide 8 est ensuite réalisée par chauffage à  $220^{\circ}$  pendant 1/4 h. Le résidu obtenu, après dégagement de l'anhydride carbonique, est soumis à l'action du diazométhane. La CPV montre que l'on a un mélange 50/50 des carbométhoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrènes cis-cis 2 et cis-trans 3. La décarboxylation a donc conduit au mélange équimoléculaire des acides monosubstitués en 9 correspondants 4 et 5. Nous pouvons donc remarquer que la réaction de décarboxylation n'est pas stéréospécifique mais le fait qu'elle conduise aux produits  $\Delta^{4a(4b)}$  de jonction de cycles 8a-10a cis prouve que les composés 1, 6 et 7 ont aussi cette structure.

Nous avons également voulu passer directement du diester 1 aux monoesters correspondants. Dans ce but nous avons effectué la réaction du cyanure de sodium dans le diméthylsulfoxyde sur le composé 1, d'après KRAPCHO et coll. (7). Cette réaction conduit à un mélange contenant 20 % de carbéthoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-cis 10 et 80 % de son épimère cis-trans 11, esters que nous avons préparés par action du diazoéthane sur l'acide 4 et sur le mélange d'acides 4 et 5 enrichi en 5 [cf. (3)]. Signalons que nous avons pu isoler, pour la première fois, une faible quantité de composé dodécahydrophénanthrénique monosubstitué en 9 par un groupe disposé en trans par rapport à la jonction de cycles : en effectuant une CPV préparative à partir du mélange d'esters 10 et 11 nous avons obtenu l'ester 11 pur. Le mélange de 10 et 11, en quantités à peu près égales, utilisé pour cette CPV a été préparé par réaction de DIELS-ALDER entre le bicyclohexényle-1,1' et l'acrylate d'éthyle.

Il est intéressant de remarquer que la réaction du cyanure de sodium dans le diméthylsulfoxyde sur le composé 1 nous a conduit à un mélange d'esters très riche en produit trans, vraisemblablement dans les proportions de l'équilibre thermodynamique. Nous savons en effet que lorsqu'on effectue l'équilibrage





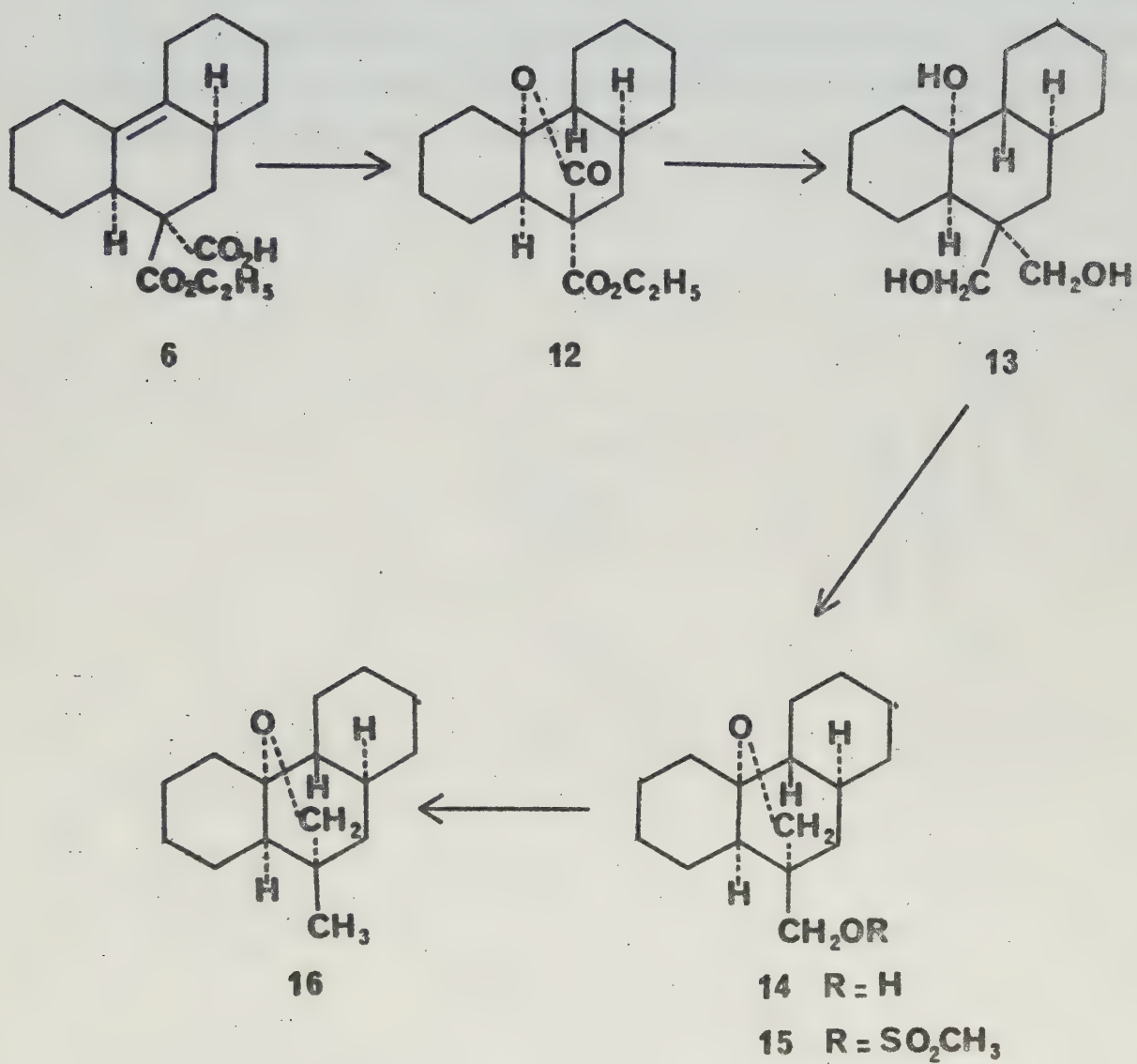
des esters méthyliques on obtient le mélange des deux esters cis-cis et cis-trans contenant 85 % d'ester cis-trans.

Il est possible de fournir d'autres preuves de la structure des composés disubstitués en 9 et de préciser la stéréochimie des substituants en 9 lorsqu'ils sont différents comme dans l'acide ester 6 ou l'ester mixte 7. Il suffit pour cela d'effectuer une corrélation entre ces composés et les acides méthyl-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthréniques-9 ou leurs dérivés déjà décrits (8).

C'est ainsi par exemple que si le composé 6 possède le groupe carbéthoxyle en cis par rapport à la jonction de cycles 8a-10a, il doit conduire à la lactone 12 possédant le groupe  $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  en cis et le cycle lactonique en trans par rapport à cette jonction de cycles. Après réduction de cette lactone-ester 12 en triol 13 et recyclisation on doit obtenir l'éther-alcool 14, de même structure que la lactone-ester 12. La transformation du groupe méthylol en méthyle donnera alors l'éther 16 connu (8) possédant la jonction de cycles 4a-10a trans, la jonction de cycles 8a-10a cis et le méthyle cis par rapport à cette dernière jonction.

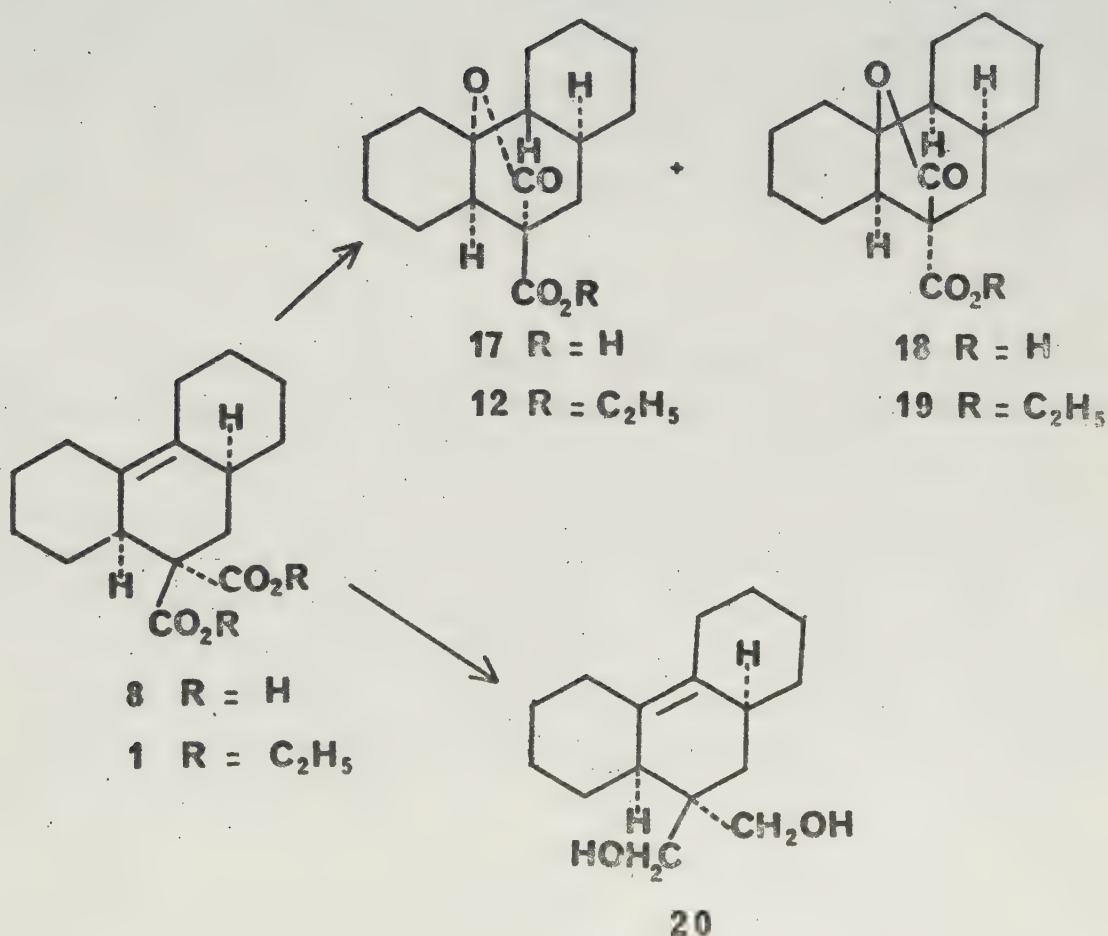
Si, au contraire, le composé 6 possède le groupe carbéthoxyle en trans par rapport à la jonction de cycles 8a-10a, donc la fonction  $-\text{CO}_2\text{H}$  en cis, on doit obtenir finalement l'isomère de 16, lui aussi connu (8).

Nous avons effectué sur le composé 6 la série de réactions précédemment prévues. Par action de l'acide formique 98 % on obtient avec un rendement de 50 % une lactone-ester sur laquelle on fait agir l'aluminohydrure de lithium. Cette réaction conduit à un triol que l'on soumet à l'action de l'acide PTS en milieu benzénique pour obtenir, avec un très bon rendement, un éther-alcool. La réaction du chlorure de méthane-sulfonyle dans la pyridine sur ce composé conduit avec un excellent rendement au mésylate correspondant dont le spectre RMN présente les signaux des deux systèmes AB correspondant aux protons des





méthylènes du pont éther à  $3,66 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 8$  Hz) et de la fonction  $-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$  à  $4,13 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 9,5$  Hz). La réduction de ce mésylate au moyen de l'aluminohydruure de lithium conduit à l'éther 16 dont les spectres IR et RMN, de même que le temps de rétention en CPV sont identiques à ceux du composé déjà décrit (8). Ces réactions identifient donc les structures des différents composés décrits : 15, 14, 13 et 12. En particulier, l'acide-ester 6 possède donc le groupe carboxyle en cis et le groupe acide en trans par rapport à la jonction de cycles 8a-10a.





Il est intéressant de remarquer que lors de la saponification du diester 1, la première fonction atteinte est celle qui est disposée en trans par rapport à la jonction de cycles. Ce résultat n'est pas surprenant puisque cette fonction ester est nettement dégagée par rapport aux cycles latéraux, contrairement à la fonction cis ; elle est donc plus facilement accessible à l'hydrolyse.

Si maintenant l'on cyclise le gemdiacide 8 par action de l'acide formique 98 % à 100° on obtient, avec un rendement faible, deux lactones-acides 17 et 18 que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice. Nous les avons identifiées en les traitant séparément par le diazoéthane. La première, 17, donne en effet la lactone-ester 12 dont nous connaissons la structure complète. L'autre, 18, conduit à une lactone-ester 19 qui a donc le pont lactonique en cis par rapport à la jonction de cycles 8a-10a et le groupe carbéthoxyle en trans.

Enfin, nous avons obtenu le diol 20 par action de l'aluminohydrure de lithium sur le diester 1. Les spectres UV et RMN montrent que ce composé a encore la double liaison en 4a-4b donc dans la position requise pour permettre une cyclisation pouvant conduire en particulier à l'alcool-éther 14. Il nous a pourtant été impossible de réaliser la cyclisation en présence d'acide paratoluène-sulfonique aussi bien à 80 à 110°. Cet échec doit être attribué à l'association très forte qui existe entre les hydroxyles des deux groupes méthylols. Au contraire, dans le triol 13, l'association a lieu entre l'hydroxyle tertiaire en 4b et le méthylol trans en 9, ce qui permet la cyclisation.



Après les composés gemdisubstitués en 9, nous avons pu préparer et identifier leurs homologues méthylés en position 10. Nous avons condensé, pour celà le bicyclohexényle-1,1' et l'éthylidènemalonate d'éthyle en solution dans du xylène à 184° en tube scellé. Nous avons obtenu, avec un rendement supérieur à 70 %, un mélange 51/49 de deux produits que nous avons pu séparer par chromatographie préparative en phase vapeur.

D'après les résultats décrits précédemment, il est logique d'obtenir ici deux composés ne différant entre eux que par la configuration du groupe méthyle en 10 qui peut être cis (isomère 21) ou trans (isomère 22).

Effectivement, les deux diesters présentent des spectres UV et RMN caractéristiques de composés à double liaison bi-exocyclique et à jonction de cycles 8a-10a cis.

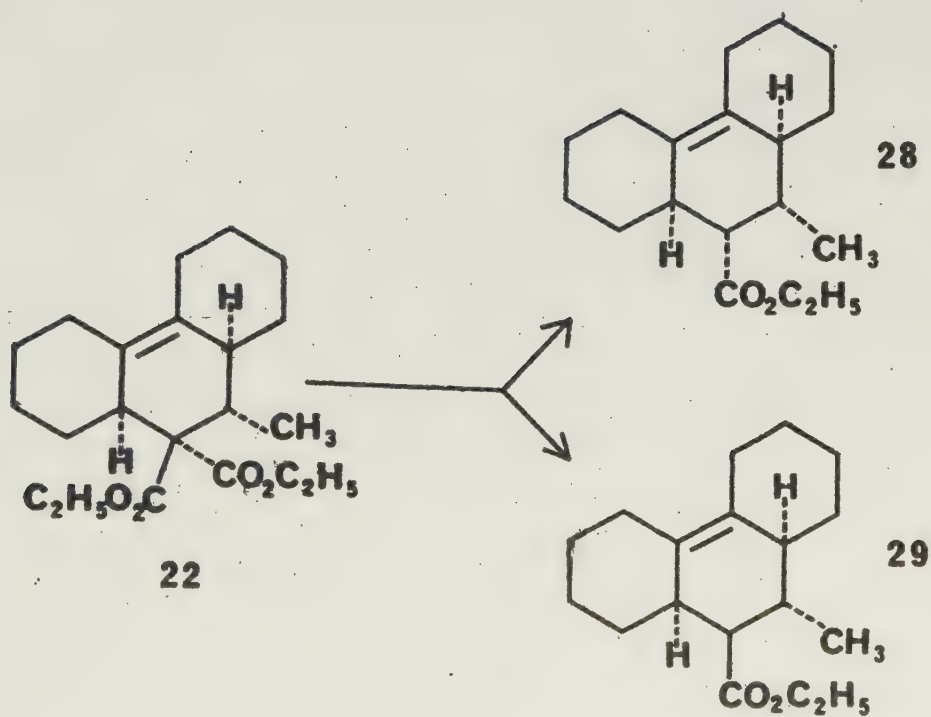
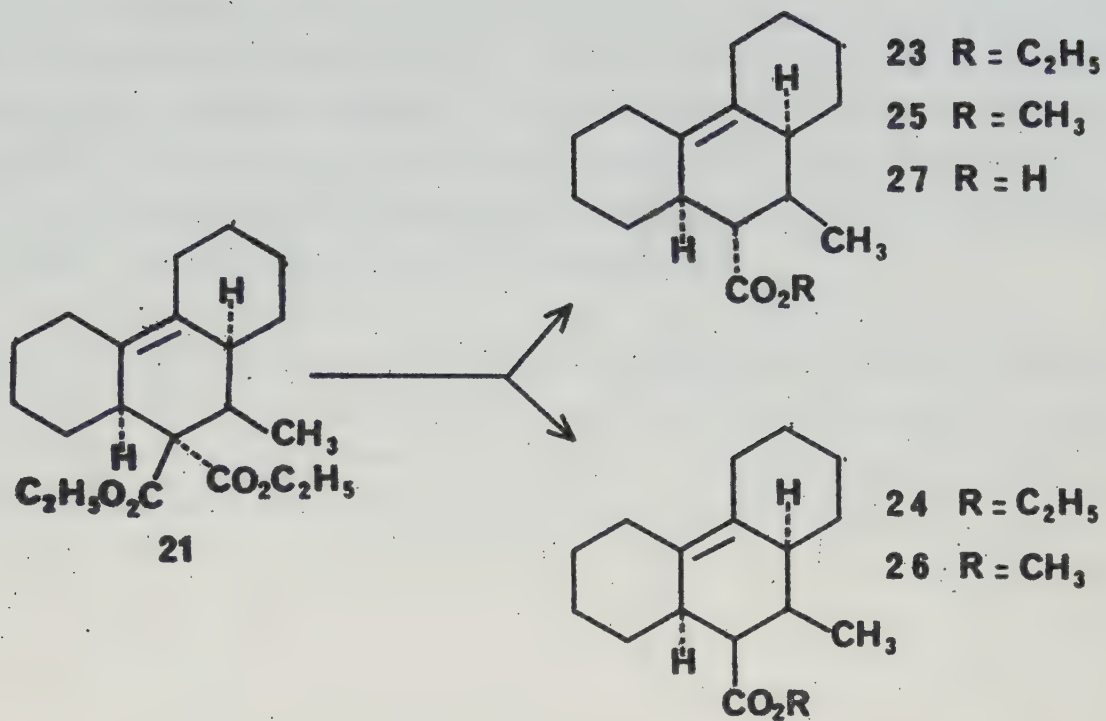
Pour compléter leur identification, il suffit de réaliser une monodécarbéthoxylation. Le diester de structure 21 doit alors conduire à deux composés : 23 et 24, possédant respectivement le groupe carbéthoxyle en trans et en cis par rapport à la jonction de cycles. On peut même prévoir que, dans ce cas, l'ester 23 doit être largement prépondérant dans le mélange puisque l'on sait que l'ester méthylique 25, de même structure que 23, n'est pas épimérisable en dérivé cis 26, de même structure que 24 (2). Dans le but d'effectuer la comparaison avec les produits de la réaction de monodécarboxylation nous avons d'ailleurs préparé le méthyl-10 carbométhoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-anti-trans 23 (\*) par action du diazoéthane sur l'acide correspondant 27 dont la structure est connue sans ambiguïté (2).

De même le diester de structure 22, doit donner par monodécarboxylation, les deux esters 28 et 29, dans des proportions nettement plus voisines que pour 23 et 24.

---

(\*) Pour la nomenclature, se reporter à la réf. (2).







En effectuant la réaction du cyanure de sodium dans le diméthylsulfoxyde, selon KRAPCHO et coll. (7), sur l'ester présent à 51 % dans le mélange provenant de la réaction diénique, on obtient deux esters dans les proportions respectives 2 % et 98 %. Le composé très prépondérant présente des spectres IR et RMN identiques à ceux de l'échantillon d'ester 23. Il nous est alors possible d'attribuer à l'ester présent à 51 % la structure 21.

La même réaction a été effectuée également sur le diester présent à 49 %. Elle conduit à un mélange 70/30 de deux produits, tous deux différents de l'ester 23. Il ne peut donc s'agir que des esters 28 et 29 et on doit attribuer au diester qui leur a donné naissance, la structure 22.



## PARTIE EXPERIMENTALE

Points de fusion non corrigés déterminés en capillaire. Analyses effectuées au laboratoire de microanalyse du CNRS à l'E.N.S.C.M. Spectres IR déterminés sur Perkin-Elmer 221, ou sur Beckman IR 8. Spectres UV pris sur des solutions dans l'alcool 95 % à l'aide d'un Beckman DK 1. Spectres RMN déterminés sur Varian A-60 (solvant  $\text{CCl}_4$ , référence interne TMS). Spectres de masse obtenus sur appareil C.E.C. 21-110. C .

Chromatographies en phase vapeur (CPV) réalisées sur Perkin-Elmer, Fractometer F-20 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme : longueur de la colonne 2 m, diamètre intérieur 2,7 mm ; phase stationnaire : graisse de silicones DC (colonne 62-S-11-14) pour les esters, les esters-lactones et les éthers ; caoutchouc siliconé SE 52 (colonne 62-S-5-16) pour les composés ayant une fonction alcool ; gaz vecteur azote. La pression d'entrée, ainsi que la température de la colonne, seront indiquées dans chaque cas. Flamme : pression d'entrée de l'hydrogène : 0,1 bar; de l'air comprimé:1,0 bar.

CPV préparatives effectuées sur Aerograph Autoprep A-700.

Chromatographies sur couche mince (CCM) effectuées sur silice plâtrée.



Gemdicarbéthoxy-9  $\Delta$  4a(4b) dodécahydrophénanthrène-cis 1.

On porte à reflux 6 h en agitant, un mélange de 21,2 g de bicyclohexényle-1,1', 40 g de méthylène-malonate d'éthyle (cf. 9) fraîchement distillé, 80 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre et 0,2 g d'hydroquinone. On chasse le benzène et distille. Eb<sub>12</sub> = 182 - 186°.

Rdt. 71 %

F = 64 - 65°. Litt. F = 66 - 67° (1).

CCM (éther de pétrole-éther : 95/5) : produit homogène, Rf. = 0,40.

CPV (P<sub>N<sub>2</sub></sub> = 1,2 bar, t° colonne = 245°) : pic unique, de temps de rétention 12 mn 41 s.

UV : 212,5 mn, (8700).

IR (sol. 0,2M/CCl<sub>4</sub>) : 1733 (F), ....., 1230 (F), 1196, 1171 (F), 1155, 1137, 1117, 1088, 1051, 1024, .... cm<sup>-1</sup>.

RMN : deux triplets (3 H chacun) centrés à 1,17.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) et à 1,20.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) ; massif complexe (18 H) de 0,53 à 2,35.10<sup>-6</sup> ; deux signaux élargis (2 H) à 2,57 et 2,76.10<sup>-6</sup> ; deux quadruplets (2 H chacun) centrés à 4,02.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) et à 4,03.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz).

Acide carbéthoxy-9  $\Delta$  4a(4b) dodécahydrophénanthrène-carboxylique-9 cis-trans 6.

On porte au reflux 3 h 18,2 g de diester 1, et une solution de 9,1 g de potasse dans 360 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu.

On reprend ensuite par 700 cm<sup>3</sup> d'eau. On extrait les neutres à l'éther, acidifie les eaux par HCl concentré, extrait les eaux à l'éther, lave les éthers jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, et chasse l'éther. On obtient 5,4 g de produit 6 brut. A partir des éthers d'extraction des neutres, on récupère 10,2 g du diester 1 de départ.

F = 149 - 151° (éther-pentane : 30/70).

Litt. : F = 147,5 - 148,5° (alcool-eau) (1).

CCM (éther de pétrole-éther-acide formique : 84/15/1) : produit homogène, Rf. = 0,25.



Analyse  $C_{18}H_{26}O_4$  : Calc. % : C 70,56 H 8,55  
Tr. : 70,55 8,55.

UV : 209,5 nm, (11250).

IR (sol. 0,2 M/ $CHCl_3$ ) : 1725 (F) large, ....., 1260 (F) large, 1180 (F), 1141, 1118, 1090, 1040, 1025, ....  $cm^{-1}$ .

RMN ( $CDCl_3$ ) : triplet (3 H) centré à  $1,22 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz) ; massif complexe (18 H) de 0,50 à  $2,40 \cdot 10^{-6}$  ; signaux élargis (2 H) à 2,66 et  $2,84 \cdot 10^{-6}$  ; quadruplet (2 H) centré à  $4,18 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz) ; singulet (1 H) à  $9,21 \cdot 10^{-6}$ .

Carbéthoxy-9  $\triangle$  4a(4b) dodécahydrophénanthrène-carboxylate de méthyle-9  
cis-trans 7.

A une solution de 3 g (10 mmoles) d'acide 6 dans 40  $cm^3$  d'éther, on ajoute goutte à goutte 25 mmoles de diazométhane en solution étherée en agitant et maintenant la température du mélange réactionnel entre 0 et 5°. On cesse l'addition lorsque la solution possède la couleur jaune persistante. On abandonne 12 h à 20° ; la solution est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium à 20 %, puis à l'eau. On chasse l'éther et recueille 2,8 g de diester 7 qui cristallise. F = 55 - 56° (pentane).

CCM (éther de pétrole-éther : 95/5) : produit homogène, Rf. = 0,30.

CPV ( $P_{N_2} = 1,2$  bar,  $t^\circ$  colonne = 245°) : un seul pic, de temps de rétention 11 mn 12 s.

UV : 213 nm, (9300).

IR (sol. 0,2 M/ $CCl_4$ ) : 1732 (F), ....., 1252, 1234 (F), 1197, 1173 (F), 1158, 1138, 1118, 1099 (f), 1089, 1072, 1060, 1053, 1045 (f), 1021, ....  $cm^{-1}$ .

RMN : massif complexe (18 H) de 0,50 à  $2,38 \cdot 10^{-6}$  ; triplet (3 H) centré à  $1,17 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz) ; deux singulets élargis (2 H) à 2,57 et  $2,76 \cdot 10^{-6}$  ; singulet (3 H) à  $3,56 \cdot 10^{-6}$  ; quadruplet (2 H) centré à  $4,03 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz).



Acide  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène-gemdicarboxylique-9 cis 8

---

On porte à ébullition 68 h, 3 g de diester 1 et une solution de 4,7 g de KOH dans 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol-eau 50/50. On ajoute 12 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, on évapore à sec sous vide. On extrait le résidu obtenu par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétone bouillante. On sèche l'acétone sur sulfate de magnésium, filtre, puis chasse le solvant.

En reprenant par le mélange benzène-éther de pétrole-90/10, le composé 8 cristallise avec une molécule de benzène. Rendement : 1,33 g. (41,5 %). Le produit se décompose dès 90°.

|                                                                    |   |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------------------------|---|-------|---|------|---|-------|
| Analyse C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> : Calc. % : | C | 74,13 | H | 7,92 | O | 17,95 |
| Tr. :                                                              |   | 74,2  |   | 8,05 |   | 18, 0 |

IR (KBr) : 1705 (F), ....., 1267 et 1257 (F), 1239 (f), 1211, 1186, 1161, 1155, 1140, 1121, 1033, .... cm<sup>-1</sup>.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): singulet (6 H) à 7,36.10<sup>-6</sup> (molécule de benzène de cristallisation).

Spectre de masse : Pic moléculaire à 278, pic important à P-44 (perte de CO<sub>2</sub>).

- En faisant agir le diazoéthane en solution étherée sur le diacide 8 de la manière habituelle, on obtient le diester 1 (spectres IR et RMN superposables à ceux d'un échantillon de référence).

Gemdicarbométhoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis 9

---

Sa préparation est effectuée par action du diazométhane en solution étherée sur le diacide 8, selon la méthode habituelle.

F = 91 - 92° (pentane-éther : 80/20).

CCM (éther de pétrole-éther : 95/5) : produit homogène, Rf. = 0,35.



CPV ( $P_{N_2} = 1,2$  bar,  $t^\circ$  colonne =  $245^\circ$ ) : un seul pic, de temps de rétention 9 mn 22 s.

|                           |   |         |   |   |       |   |      |
|---------------------------|---|---------|---|---|-------|---|------|
| Analyse $C_{18}H_{26}O_4$ | : | Calc. % | : | C | 70,56 | H | 8,55 |
|                           |   | Tr.     | : |   | 70,3  |   | 8,5  |

UV : 211 nm, (10500).

IR (sol. 0,2 M/ $CCl_4$ ) : 1734 (F), 1252, 1234 (F), 1199, 1176 (F), 1158, 1138, 1118, 1100 (f), 1088, 1072, 1063, 1054, 1045 (f), 1036 (f), 1015, ....  $cm^{-1}$ .

RMN : massif complexe (18 H) de 0,55 à  $2,27 \cdot 10^{-6}$ ; deux signaux larges (1 H chacun) à 2,62 et  $2,81 \cdot 10^{-6}$ ; singulet (6 H) à  $3,64 \cdot 10^{-6}$ ; (par expansion d'échelle, on observe 2 singulets (3 H chacun) distants de 0,5 Hz).

Carbéthoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-cis 10.

Il a été préparé par action du diazoéthane sur l'acide 4 en solution étherée, selon le mode opératoire habituel. Rdt. : 60 %.

CPV ( $P_{N_2} = 1,1$  bar,  $t^\circ$  colonne =  $230^\circ$ ) : un pic de temps de rétention 16 mn 0 s.

|                           |   |         |   |   |       |   |      |
|---------------------------|---|---------|---|---|-------|---|------|
| Analyse $C_{17}H_{26}O_2$ | : | Calc. % | : | C | 77,82 | H | 9,99 |
|                           |   | Tr.     | : |   | 77,7  |   | 9,9  |

UV : 210 nm, (10800).

IR (sol. 0,2 M/ $CCl_4$ ) : 1728 (F), ...., 1263, 1254 (f), 1234 (f), 1227, 1179 (F), 1151 (F), 1129 (f), 1111, 1091, 1074 (f), 1038, ....  $cm^{-1}$ .

RMN : massif complexe (19 H) de 0,50 à  $2,50 \cdot 10^{-6}$ ; triplet (3 H) centré à  $1,24 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz); signaux larges (2 H) à 2,63 et  $2,82 \cdot 10^{-6}$ ; quadruplet (2 H) centré à  $4,08 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz).

Carbéthoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène cis-trans 11.

Dans un tube scellé de  $150\text{ cm}^3$ , on place 21 g de bicyclohexényle-1,1', 16 g d'acrylate d'éthyle,  $90\text{ cm}^3$  de benzène anhydre et 0,2 g d'hydroquinone.



On chauffe à 160° pendant 10 heures. On chasse le benzène et distille 24,3 g de produit. Rdt. = 71 %.

$Eb_{0,5} = 135^{\circ}$ .

CPV ( $P_{N_2} = 1,1$  bar,  $t^{\circ}_{\text{colonne}} = 230^{\circ}$ ) : deux pics, de temps de rétention 13 mn 58 s (46 %) et 16 mn (54 %). Le premier pic correspond à l'isomère 10.

Par CPV préparative on obtient l'isomère 11 à 98 % de pureté.

IR (sol. 0,2 M/ $CCl_4$ ) : 1726 (F), ....., 1281, 1242, 1224, 1167 et 1156 (F), 1139, 1090, 1049 (f), 1029, .....  $cm^{-1}$ .

RMN : massif complexe (19 H) de 0,50 à  $2,50 \cdot 10^{-6}$  ; triplet (3 H) centré à  $1,23 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz) ; deux signaux larges (2 H) à 2,62 et  $2,82 \cdot 10^{-6}$  ; quadruplet (2 H) centré à  $4,07 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz).

#### Décarboxylation du diacide 8.

##### a) Décarboxylation sans solvant.

On porte 15 mn, à 220°, 150 mg de diacide 8. Après refroidissement, on reprend par l'éther et traite par le diazométhane en solution étherée. Le produit de la réaction donne en CPV ( $P_{N_2} = 1,1$  bar,  $t^{\circ}_{\text{colonne}} = 230^{\circ}$ ) deux pics, de temps de rétention 12 mn 8 s (50 %) et 14 mn 5 s (50 %) correspondants respectivement aux esters 3 et 2.

##### b) Décarboxylation dans le DMSO

On porte 4 h, à 160°, 108 mg de diacide 8 en solution dans 12 g de DMSO. On reprend par l'éther, lave à l'eau, sèche sur  $MgSO_4$ , puis on évapore la majeure partie de l'éther. On fait ensuite agir de la manière habituelle le diazométhane en solution étherée. Le produit résultant, analysé en CPV, est constitué par 46 % d'ester trans 11 et 54 % d'ester cis 10.



Action du cyanure de sodium sur le diester 1.

On porte à 160° pendant 4 h, 1 g de diester 1, 1,5 g de NaCN et 12 g de DMSO. Après refroidissement, on reprend par l'éther, on lave à l'eau, sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , et chasse le solvant. On obtient 550 mg (Rdt. 70 %) d'un mélange des esters 10 et 11.

La CPV du mélange donne les proportions 20 % d'ester cis 10 et 80 % d'ester trans 11. Elle confirme en outre que le diester initial a totalement disparu.

Lactone-ester 12.

On chauffe 4 h, à 80°, 400 mg d'acide-ester 6. On évapore ensuite l'acide formique et chromatographie le résidu sur alumine. On obtient 178 mg de lactone-ester 12. Rdt. 44 %.

CCM (éther de pétrole-éther 70/30), produit homogène. Rf. = 0,40.

CPV ( $P_{\text{N}_2} = 1,25$  bar,  $t^\circ$  colonne 245°) temps de rétention 16 mn 29 s.

|                                                  |   |         |   |   |       |   |      |
|--------------------------------------------------|---|---------|---|---|-------|---|------|
| Analyse $\text{C}_{18} \text{H}_{26} \text{O}_4$ | : | Calc. % | : | C | 70,56 | H | 8,55 |
|                                                  |   | Tr.     | : |   | 70,35 |   | 8,55 |

IR (sol. 0,2 M/ $\text{CCl}_4$ ) : 1782 (F), 1732 (F), ....., 1257 (F), 1242 (f), 1212, 1191, 1157, 1144, 1123 (f), 1105, 1076, 1039, 1020, ....  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN : massif complexe (21 H) de 0,37 à  $2,60 \cdot 10^{-6}$  ; triplet (3 H) centré à  $1,28 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz) ; quadruplet (2 H) centré à  $4,17 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz).

Hydroxy-4a gemdiméthylol-9 perhydrophénanthrène 13.

Dans un ballon de 250  $\text{cm}^3$ , on place 3,5 g d'aluminohydruure de lithium en suspension dans 100  $\text{cm}^3$  d'éther anhydre et ajoute goutte à goutte 5,9 g de l'ester-lactone 12, en solution dans 50  $\text{cm}^3$  d'éther anhydre. On porte à ébullition en agitant pendant 5 h. On décompose l'hydruure en excès par une solution aqueuse de sel de Seignette à 20 % et traite selon la manière habituelle. On obtient 4,8 g de triol 13 (Rdt. quantitatif).



Analyse :  $C_{16}H_{28}O_3$  : Calc. % : C 71,60 H 10,51 O 17,88  
Tr. : 71,9 10,5 17,6

IR ( $5 \cdot 10^{-3} M / CCl_4$ ) : 3644, 3551 et  $3448 \text{ cm}^{-1}$ , les 3 bandes présentant la même intensité.

#### Ether-alcool 14.

On porte 5 h à ébullition une solution de 4,0 g de triol brut 13 et 800 mg d'acide PTS dans  $400 \text{ cm}^3$  de benzène anhydre. On lave ensuite par une solution aqueuse de  $Na_2CO_3$  à 5 %, puis à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre, chasse le benzène. Le résidu (3 g) est chromatographié ; on isole 1,54 g d'éther-alcool 14 pur.

F =  $105 - 106^\circ$  (pentane-éther : 80/20).

CCM (éther-éther de pétrole : 60/40) : produit homogène, Rf. = 0,26.

CPV ( $P_{N_2} = 1,2 \text{ bar}$ ,  $t^\circ \text{ colonne} = 215^\circ$ ) : un pic unique, de temps de rétention 11 mn 47 s.

Analyse  $C_{16}H_{26}O_2$  : Calc. % : C 76,75 H 10,47 O 12,78  
Tr. : 76,7 10,4 12,8

IR ( $0,2 M / CCl_4$ ) : 3638, 3440, ....., 1281, 1239 (f), 1199, 1155, 1117, 1100, 1073, 1050, 1042, 1025, 1006 (F), ....  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN : massif complexe (21 H) de  $0,50$  à  $2,45 \cdot 10^{-6}$  ; massif complexe (5 H) de  $2,94$  à  $4,07 \cdot 10^{-6}$ . Par dilution, il y a apparition d'un pic large à  $2,77 \cdot 10^{-6}$ .

#### Mésylate 15 de l'éther-alcool 14.

A une solution de 960 mg d'éther-alcool 14 dans  $25 \text{ cm}^3$  de pyridine sèche, on ajoute en agitant 3 g de  $CH_3SO_2Cl$  en solution dans  $10 \text{ cm}^3$  de pyridine. On continue l'agitation encore 2,5 h puis verse sur glace pilée et extrait trois fois avec  $100 \text{ cm}^3$  de chloroforme. On lave avec une solution de HCl 2N, puis avec une solution de carbonate de sodium à 10 %, enfin à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche et chasse le chloroforme. On obtient 1,16 g de produit. Rdt. = 92 %.



F = 115 - 116° (pentane-éther : 50/50).

CCM (éther-pentane : 60/40) : produit homogène, Rf. = 0,25.

|                            |   |         |   |   |       |   |      |
|----------------------------|---|---------|---|---|-------|---|------|
| Analyse $C_{17}H_{28}O_4S$ | : | Calc. % | : | C | 62,16 | H | 8,59 |
|                            |   | Tr.     | : |   | 62,2  |   | 8,5  |

IR (0,2 M/ $CHCl_3$ ) : 1284, 1230, 1170 (F), 1141 (f), 1101, 1089, 1072, 1049, 1018 (F), ....  $cm^{-1}$ .

RMN ( $CDCl_3$ ) : massif complexe (21 H) de 0,50 à  $2,18 \cdot 10^{-6}$  ; singulet (3 H) à  $3,01 \cdot 10^{-6}$  ; système AB, centré à  $3,66 \cdot 10^{-6}$ ,  $\Delta \nu = 19,5$  Hz et J = 8 Hz ; système AB centré à  $4,13 \cdot 10^{-6}$ ,  $\Delta \nu = 10,3$  Hz et J = 9,5 Hz.

#### Ether 16.

A une suspension de 1 g d'aluminohydruure de lithium dans 50  $cm^3$  d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 700 mg de mésylate 15 en solution dans 30  $cm^3$  d'éther anhydre et porte 5 h à reflux. Après traitement selon la méthode habituelle, on obtient 470 mg d'éther 16. Rdt. = 94 %.

CPV ( $P_{N_2} = 1,4$  bar,  $t^\circ$  colonne = 250°, colonne d'Apiezon M n° = 62-S-37-14) : un seul pic, de temps de rétention 9 mn 21 s.

Les spectres RMN et IR sont superposables à ceux d'un échantillon authentique de l'éther XVII de la référence (8).

#### Lactones-acides 17 et 18.

On porte 5 h, à 80°, 1,3 g du diacide 8 dans 80  $cm^3$  d'acide formique à 98 %. On chasse ensuite l'acide formique sous vide et chromatographie le résidu sur colonne de gel de silice, en éluant avec des mélanges de plus en plus polaires d'éther de pétrole et d'éther éthylique avec 1 % d'acide formique. On recueille :

1°) 274 mg de lactone-acide 18.

Rdt. = 21 %. F = 187 - 190° déc.



CCM (éther de pétrole-éther-acide formique : 69/30/1) : produit homogène,  
Rf. = 0,51.

IR (0,2 M/CHCl<sub>3</sub>) : ....., 1763 et 1724 (F), ....., 1291, 1269, 1246, 1158 (F),  
1142, 1116 (F), 1075, 1058, 1033, 1008, .... cm<sup>-1</sup>.

Spectre de masse : Pic moléculaire à 278, pic important à P-44 (perte de CO<sub>2</sub>).

2°) 125 mg de lactone-acide 17

Rdt. = 10 %. F = 179 - 182° déc.

CCM (éther de pétrole-éther-acide formique : 69/30/1) : produit homogène,  
Rf. = 0,34.

IR (0,2 M/CHCl<sub>3</sub>) : ....., 1762 et 1723 (F), ....., 1292 (f), 1271, 1240, 1187,  
1168, 1145 (f), 1117, 1076, 1027, .... cm<sup>-1</sup>.

Spectre de masse : Pic moléculaire à 278, pic important à P-44 (perte de CO<sub>2</sub>).

Esters-lactones 12 et 19.

On les obtient en traitant respectivement les lactones-acides 17 et 18  
par le diazoéthane selon la manière habituelle.

Le composé 17 conduit, avec un rendement de 49 %, à la lactone-ester  
12 présentant toutes les caractéristiques du produit déjà décrit.

Le composé 18 conduit (Rdt. : 45 %) à la lactone-ester 19 :

CPV : (P<sub>N<sub>2</sub></sub> = 1,25 bar, t° colonne = 245°) : temps de rétention 17 mn 20 s.

CCM (éther de pétrole-éther : 70/30) : produit homogène, Rf. = 0,5.

IR (0,2 M/CCl<sub>4</sub>) : ....., 1780 (F), 1729 (F), 1257 (F), 1241, 1219 (f), 1198,  
1152, 1140 (f), 1092 (F), 1039, 1010 (F), .... cm<sup>-1</sup>.

RMN : massif complexe (21 H) de 0,50 à 2,60.10<sup>-6</sup> ; triplet (3 H) centré à  
1,29.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) ; quadruplet (2 H) centré à 4,19.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz).



Gemdiméthylol-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène 20.

A une suspension de 2 g d'aluminohydruure de lithium dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane fraîchement redistillé sur potasse, on ajoute, goutte à goutte une solution de 4 g de diester 1 dans 100 cm<sup>3</sup> de THF.

On porte à ébullition 16 h en agitant. On traite ensuite par une solution de sel de Seignette à 20 %, filtre, lave le précipité avec du THF bouillant, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. On obtient le diol 16 (Rdt. quantitatif).

F = 146 - 147° (THF-pentane : 80/20).

CCM (éther de pétrole-éther : 50/50) : produit homogène, Rf. = 0,26.

|                                                        |           |     |       |   |       |
|--------------------------------------------------------|-----------|-----|-------|---|-------|
| Analyse C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> | : Calc. % | : C | 76,75 | H | 10,47 |
|                                                        | Tr.       | :   | 76,95 |   | 10,35 |

UV : 211,5 nm, (11200).

IR (sol. 5.10<sup>-3</sup>M/CCl<sub>4</sub>) : 3640 et 3547 cm<sup>-1</sup>.

Ce diol traité par l'acide p-toluène sulfonique dans les conditions du triol 13 est récupéré intégralement.

Méthyl-10 gemdicarbométhoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrènes cis-cis 21  
et cis-trans 22.

Dans un tube scellé de 180 cm<sup>3</sup>, on place 10 g de bicyclohexényle-1,1', 20 g d'éthylidène-malonate d'éthyle (cf. 10), 120 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre et 0,2 g d'hydroquinone et porte 30 h à 184°. On chasse le xylène et distille 15,7 g de produit. Rdt. = 73 %. Eb<sub>0,6</sub> = 170 - 180°.

En CCM (éther de pétrole-éther : 85/15), le produit est homogène. Rf. = 0,88.

Cependant, la CPV (P<sub>N<sub>2</sub></sub> = 1,4 bar, t° colonne = 245°) montre qu'il est constitué de deux produits, de temps de rétention 11 mn 7 s (51 %) et 12 mn 23 s (49 %).



Les deux produits sont séparés par chromatographie préparative en phase vapeur.

a) Isomère 21, de temps de rétention 12 mn 23 s.

F = 62° (pentane-éther : 90/10).

|                                                            |           |   |       |   |      |
|------------------------------------------------------------|-----------|---|-------|---|------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> : | Calc. % : | C | 72,38 | H | 9,26 |
|                                                            | Tr.       | : | 72,5  |   | 9,35 |

IR (sol. 0,2 M/CCl<sub>4</sub>) : ....., 1729 (F), ....., 1294, 1226 (F), 1169, 1152, 1138, 1121, 1090, 1058, 1032 (F) cm<sup>-1</sup>.

RMN : massif complexe (17 H) de 0,83 à 2,16.10<sup>-6</sup> ; doublet (3 H) centré à 1,11.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) ; triplet (3 H) centré à 1,21.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) ; triplet (3 H) centré à 1,23.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) ; deux pics élargis (2 H) à 2,67 et 2,86.10<sup>-6</sup> ; quadruplet (4 H) centré à 4,11.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz).

b) Isomère 22, de temps de rétention 11 mn 7 s.

|                                                            |           |   |       |   |      |
|------------------------------------------------------------|-----------|---|-------|---|------|
| Analyse : C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> : | Calc. % : | C | 72,38 | H | 9,26 |
|                                                            | Tr.       | : | 72,25 |   | 9,3  |

IR (sol. 0,2 M/CCl<sub>4</sub>) : ....., 1726 (F), ....., 1296, 1233 (F), 1189, 1163, 1136, 1124, 1093, 1059, 1033 (F), .... cm<sup>-1</sup>.

RMN : massif complexe (17 H) de 0,60 à 2,33.10<sup>-6</sup> ; doublet (3 H) centré à 1,13.10<sup>-6</sup> (J = 6 Hz) ; triplet (3 H) centré à 1,20.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) ; triplet (3 H) centré à 1,23.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz) ; deux pics larges (2 H) à 2,64 et 2,82.10<sup>-6</sup> ; deux quadruplets (2 H chacun), l'un centré à 4,10.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz), l'autre centré à 4,11.10<sup>-6</sup> (J = 7 Hz).

Méthyl-10 carbéthoxy-9  $\triangle$  4a(4b) dodécahydrophénanthrène cis-anti-trans 23.

On l'obtient en faisant agir de la manière habituelle le diazoéthane sur l'acide correspondant déjà décrit (Réf. (2), composé 1).

Rdt. = 60 %.



CPV ( $P_{N_2} = 1,5$  bar,  $t^\circ$  colonne =  $245^\circ$ ): un seul pic, de temps de rétention 9 mn 36 s.

|                             |           |     |       |   |       |
|-----------------------------|-----------|-----|-------|---|-------|
| Analyse : $C_{18}H_{28}O_2$ | : Calc. % | : C | 78,21 | H | 10,21 |
|                             | Tr.       | :   | 78,1  |   | 10,05 |

IR (sol. 0,2 M/ $CCl_4$ ) : ....., 1725 (F), ....., 1282, 1244, 1223, 1154 (F), 1137, 1114, 1091, 1035, 1025, ....  $cm^{-1}$ .

RMN : massif complexe (18 H) de 0,53 à  $2,47 \cdot 10^{-6}$  ; doublet (3 H) centré à  $0,83 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 5$  Hz) ; triplet (3 H), centré à  $1,24 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz) ; deux signaux élargis (2 H) à 2,62 et  $2,81 \cdot 10^{-6}$  ; quadruplet (2 H) centré à  $4,09 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7$  Hz).

#### Action du cyanure de sodium sur l'ester 21.

On porte à  $160^\circ$  pendant 4 h 120 mg d'ester 21, 1,5 g de NaCN et 12 g de DMSO. Après refroidissement, on reprend par l'éther, lave 3 fois à l'eau, sèche sur  $MgSO_4$  et chasse le solvant. Le résidu est chromatographié en CPV ( $P_{N_2} = 1,5$  bar,  $t^\circ$  colonne =  $245^\circ$ ).

On observe deux pics, de temps de rétention 7 mn 52 s (2 %) et 9 mn 36 s (98 %).

Les spectres IR et RMN du produit obtenu sont identiques à ceux de l'ester 23.

#### Action du cyanure de sodium sur l'ester 22.

On opère comme pour l'isomère 21.

CPV ( $P_{N_2} = 1,5$  bar,  $t^\circ$  colonne =  $245^\circ$ ) : deux pics de temps de rétention 7 mn 50 s (70 %) et 9 mn 21 s (30 %).



B I B L I O G R A P H I E

---

- (1) R. Ya. LEVINA, Yu. S. SHABAROV et L.A. CHERVONEVA, J. Gen. Chem. USSR, 1956, 26, 3173.
  - (2) H. CHRISTOL, D. MOËRS et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1969, p. 962.
  - (3) J. BAPTISTE, C. CHRISTOL, H. CHRISTOL et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1967, p. 2584.
  - (4) T.L. JACOBS, D.M. FENTON et R. REED, J. Org. Chem., 1962, 27, 87.
  - (5) H. MUSSO et U. BIETHAN, Ber., 1964, 97, 2282.
  - (6) H. CHRISTOL et M. LEVY, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3043.
  - (7) A.P. KRAPCHO, G.A. GLYNN et B.J. GRENON, Tet. Letters, 1967, p. 215.
  - (8) H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Tetrahedron, 1966, 22, 2523.
  - (9) G.B. BACHMAN et H.A. TANNER, J. org. Chem., 1939, 4, 493.
  - (10) M. JULIA et C. DESCOINS, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2541.
-



CONSTANTES DE DISSOCIATION ET STRUCTURE

ACIDES CYCLOHEXENE-3 CARBOXYLIQUES.\*

\* avec H. CHRISTOL et Y. PIETRASANTA, J. Chim. phys., à paraître.



Nous proposant d'effectuer des corrélations entre la structure et le pK d'acides cyclohexéniques substitués, il est nécessaire d'envisager les possibilités conformationnelles de ces systèmes cycliques.

Or, si de nombreuses études d'analyse conformationnelle ont été effectuées sur le système cyclohexanique, il n'en est pas de même en série cyclohexénique. Il est en effet plus difficile d'aborder cette dernière série car :

- 1 - pour la forme demi-chaise du cyclohexène - la plus stable (1,2,3) - il y a cinq positions différentes pour les substituants ;
- 2 - il n'est pas simple de stabiliser la molécule dans une seule conformation demi-chaise.

Or, cette stabilisation d'une conformation est à la base de nombreuses études en série cyclohexanique, en particulier de celles d'analyse conformationnelle effectuées à partir de mesures de pK.

On sait que le moyen le plus utilisé auquel on a recours pour obtenir ce résultat consiste à introduire un groupement tertibutyle, d'énergie conformationnelle élevée, qui occupe préférentiellement la position équatoriale.

Ce moyen n'est pas utilisable en série cyclohexénique. L'introduction d'un groupement tertibutyle sur un carbone  $sp^2$  ne peut avoir aucune influence sur l'équilibre entre les deux formes demi-chaise, qui sont d'énergie égale. Un substituant tertibutyle en  $\alpha$  de la double liaison n'apportera pas non plus le résultat cherché car la différence d'énergie entre les positions semi-axiale et semi-équatoriale ne paraît pas suffisante pour provoquer un déplacement complet de l'équilibre. Seule la substitution d'un groupement tertibutyle en  $\beta$  de la double liaison peut éventuellement permettre de stabiliser une conformation. Cependant, les composés qui nous intéressent sont des acides cyclohexéniques possédant le groupement carboxylique dans la position  $\beta$  ; dans ces conditions, le trop grand voisinage des groupements tertibutyle et carboxyle rendrait difficile l'appréciation relative de l'influence des divers phénomènes sur les pK de ces acides.



La mesure des pK s'est avérée fructueuse en série cyclohexanique, mais peu de travaux utilisant cette méthode ont été effectués jusqu'à présent en série cyclohexénique (4,5). Nous avons poursuivi cette étude dans le but d'établir les corrélations pK-structure pour un certain nombre d'acides en particulier dodécahydrophénanthrénique dont la stéréochimie était totalement connue (6 à 11), et dans le but de déterminer la structure d'autres acides, structure qui n'avait pu être précisée par d'autres méthodes.

Pour effectuer des corrélations raisonnables, nous avons été amenés à étudier les pK de différents monoacides cycliques, allant des plus simples, comme l'acide cyclohexane carboxylique 1, aux acides de type dodécahydrophénanthréniques de structure plus complexe.

Nous avons employé la méthode de détermination des  $pK_{MCS}^*$  (a) selon SIMON et coll. (12,13) dans le méthylcellosolve (MCS) à 80 % en poids, à 25°C. Les valeurs mesurées pour le  $pK_{MCS}^*$  sont rassemblées dans le tableau I (cf. p. 18).

#### Acides cyclohexane-carboxylique 1 et cyclohexène-carboxylique-4 2.

Pour étudier l'influence de l'introduction d'une double liaison dans un cycle, nous avons envisagé les acides 1 et 2. La différence des  $pK_{MCS}^*$  de ces acides est  $\Delta pK_{(2-1)} = -0,21$ . On pourrait considérer en première approximation que ce  $\Delta pK$  est dû à l'effet - I de la double liaison (14). Cependant, nous devons tenir compte ici de l'existence d'isomères de conformation aussi bien pour 1 que pour 2 dans lesquels le carboxyle peut être axial ou équatorial. De nombreux auteurs (15 à 25) ont en effet montré sur des molécules à conformation préférentielle que le pK d'un acide à carboxyle équatorial était toujours inférieur à celui d'un acide à carboxyle axial. Ceci est général en série cyclohexanique.

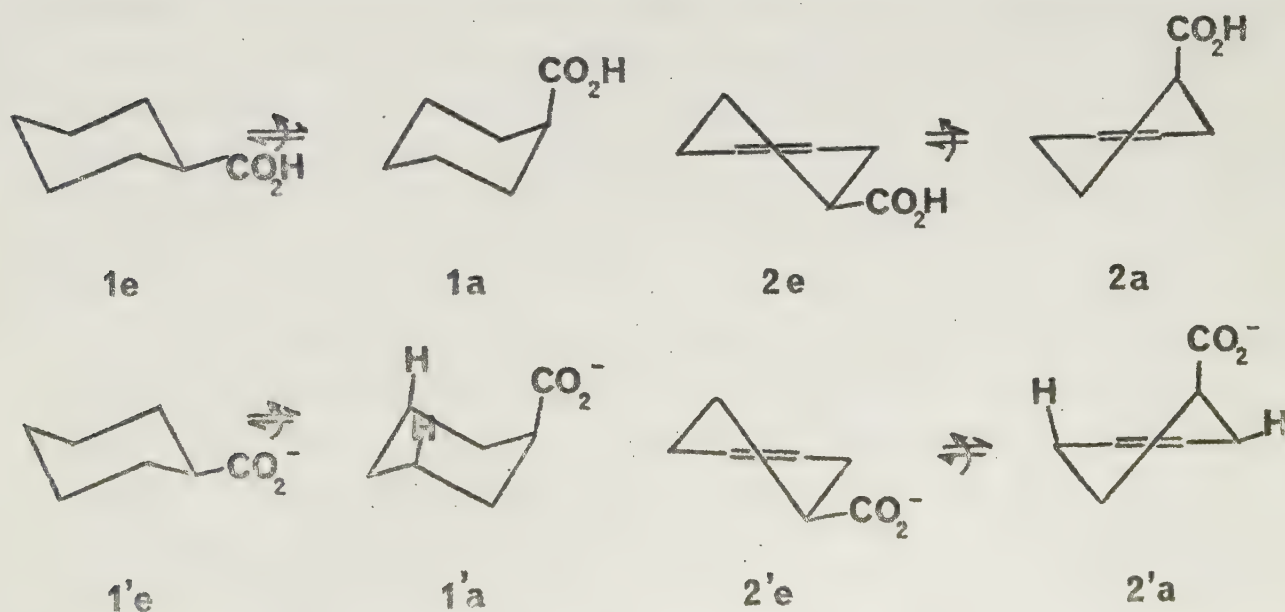
---

(a) Nous avons employé la notation de SIMON (12).



SICHER et collaborateurs (16) ont déterminé dans le MCS à 80 % en poids à 25°C la différence d'enthalpie libre entre un acide cyclohexanique à carboxyle axial et un acide cyclohexanique à carboxyle équatorial ; cette valeur, appelée énergie conformationnelle d'un groupement carboxyle, est  $\Delta G = 1,15 \text{ kcal.mole}^{-1}$ . Cela revient à dire que l'acide cyclohexane-carboxylique est à 88 % sous la conformation à carboxyle équatorial. Pour l'acide cyclohexène-carboxylique-4 2 les mesures réalisées par ZEFIROV et collaborateurs (26) sur le liquide pur conduisent à une énergie conformationnelle du groupement carboxyle  $\Delta G_{\text{CO}_2\text{H}} = 1,0 \text{ kcal.mole}^{-1}$ , ce qui correspond à 85 % d'isomère de conformation équatorial. Il faut noter qu'en solution dans le sulfure de carbone à 20°C, l'énergie conformationnelle du groupement carboxylique pour l'acide 2 a été trouvée inférieure à  $1,3 \text{ kcal.mole}^{-1}$  (27). La faible différence dans les proportions relatives d'isomère axial et équatorial pour chacun des acides 1 et 2 peut donc difficilement rendre compte de la différence observée entre les  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$ .

Cependant, la présence de 15 % d'isomère de conformation axial dans l'acide 2 peut contribuer à expliquer ce  $\Delta \text{pK}$ , car la force d'un acide axial cyclohexanique est probablement inférieure à celle d'un acide axial cyclohexénique, indépendamment de l'effet électronique de la double liaison. On sait en effet que la solvation d'un anion contribue de manière importante à la stabilité de celui-ci, et par conséquent tend à augmenter la force de l'acide.





Dans le cas de l'anion axial 1'a, cette solvation est relativement empêchée par les interactions métadiaxiales (17, 24). Par contre, dans le cas de l'anion 2'a, ces interactions paraissent être plus faibles puisqu'elles n'interviendront cette fois qu'entre un groupe  $\text{CO}_2^-$  axial et deux hydrogènes, l'un semi-axial, l'autre semi-équatorial. Ceci est en relation avec le fait qu'en général, l'énergie conformationnelle d'un groupement est plus faible en série cyclohexénique qu'en série cyclohexanique.

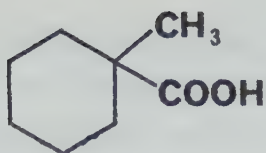
Il faut enfin remarquer que la présence de la double liaison peut avoir un effet électronique secondaire sur un groupement carboxyle axial. Il peut s'agir d'une répulsion entre l'anion et la double liaison, ou même d'une attraction intramoléculaire entre la double liaison et le groupement carboxyle. Ce dernier effet, invoqué par certains auteurs pour rendre compte de propriétés chimiques et spectrographiques (28 à 32), peut être contesté selon certains travaux récents (26, 33). Nous envisagerons l'influence relative de ces divers effets lorsque nous étudierons les pK d'acides pontés rigides.

#### Acides méthyl-1 cyclohexane carboxylique 3 et méthyl-4 cyclohexène-carboxylique-4 4.

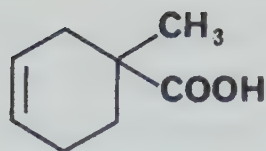
Considérons maintenant les homologues  $\alpha$  -méthylés 3 et 4 des acides précédents. Ces acides existent également sous la forme d'équilibres conformationnels. Toutefois, il convient de considérer ici les effets conformationnel et électronique du groupe méthyle. Ce dernier effet est très faible, et son signe est même difficile à préciser (34 à 36). L'effet conformationnel constitue donc un facteur important, avec aussi l'effet électronique de la double liaison, pour expliquer le  $\Delta \text{pK}_{(4-3)} = - 0,40$ .

Il a été montré à plusieurs reprises (37 à 42) que l'additivité des énergies conformationnelles de deux groupements reliés à un même atome de carbone n'est pas vérifiée. Il n'est donc pas possible de calculer les pourcentages respectifs des formes axiales et équatoriales des composés 3 et 4. L'importance relative de ces énergies conformationnelles permet cependant de prévoir l'évolution des équilibres conformationnels. Les valeurs les plus



**3**

8,05

**4**

7,65

communément admises de ces énergies en série cyclohexanique pour un groupement méthyle et pour un groupement carboxyle sont respectivement

$$\Delta G_{\text{CH}_3} = 1,7 \text{ kcal.mole}^{-1} \text{ (43, 44) et } \Delta G_{\text{CO}_2\text{H}} = 1,15 \text{ kcal.mole}^{-1} \text{ (16).}$$

En série cyclohexénique, les mêmes énergies sont respectivement

$$\Delta G_{\text{CH}_3} = 1,0 \pm 0,2 \text{ kcal.mole}^{-1} \text{ (45) et } \Delta G_{\text{CO}_2\text{H}} = 1,0 \text{ kcal.mole}^{-1} \text{ (26).}$$

Ces valeurs permettent de penser que la proportion de molécules à carboxyle équatorial est donc plus grande pour l'acide 4 que pour 3 ; cela explique, conjointement à l'effet - I de la double liaison, que le  $\text{pK}_{\text{MCS}}^*$  de l'acide 4 soit inférieur à celui de l'acide 3, et que le  $\Delta \text{pK}_{(4-3)}$  soit plus grand que  $\Delta \text{pK}_{(2-1)}$  puisque les acides 1 et 2 présentent des proportions de conformations à carboxyle équatorial pratiquement égales. Il convient aussi de noter qu'il existe un effet conformationnel secondaire du groupement méthyle dans le cyclohexène. La géométrie demi-chaise du cyclohexène peut être altérée pour donner une forme plus aplatie, telle que la forme 1,2 diplanaire (2) dans laquelle les angles de valence sont augmentés, ce qui contribuerait à la diminution du pK (46).

Après avoir observé l'effet de l'introduction d'une double liaison sur le pK dans des acides non substitués et substitués par un groupe méthyle, on peut réciproquement apprécier l'influence de l'introduction d'un groupe méthyle dans les composés saturés, en comparant les acides 3 et 1, et dans les composés insaturés, en comparant les acides 4 et 2. On a :

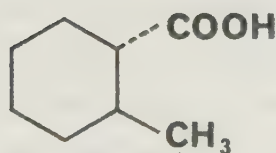
$$\Delta \text{pK}_{(3-1)} \simeq + 0,60 \text{ et } \Delta \text{pK}_{(4-2)} \simeq + 0,40.$$



Nous constatons donc que l'introduction d'un groupe méthyle diminue nettement la force des acides. Puisque, nous l'avons vu, l'effet inductif d'un groupe méthyle est très faible, il est logique de penser que c'est par son effet stérique et son effet conformationnel que le méthyle contribue à l'augmentation du pK des acides. Enfin, pour expliquer la différence entre les  $\Delta$  pK des acides saturés et des acides insaturés, il faut tenir compte encore une fois du fait que, d'une part l'acidité d'un groupe carboxyle axial en série cyclohexénique est plus forte que l'acidité d'un groupe carboxyle axial en série cyclohexanique, et d'autre part, que le groupe carboxyle est davantage axial en série cyclohexénique qu'en série cyclohexanique. Ces deux faits sont d'ailleurs étroitement liés.

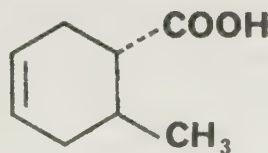
Acides méthyl-2 cyclohexane-carboxylique trans 5 et méthyl-5 cyclohexène-carboxylique-4 trans 6.

Il a été montré (16) que l'acide 5 est presque totalement sous sa conformation diéquatoriale. Il en est vraisemblablement de même de l'acide 6, bien que les énergies conformationnelles des groupes méthyle et carboxyle soient plus faibles en série cyclohexénique qu'en série cyclohexanique. Le  $\Delta$  pK est de - 0,20 comme celui des acides 1 et 2. Ceci nous montre que les couples d'acides conformationnellement semblables 1 et 2 d'une part, 5 et 6 d'autre part, présentent le même  $\Delta$  pK. On note



**5**

7,42



**6**

7,22<sub>5</sub>

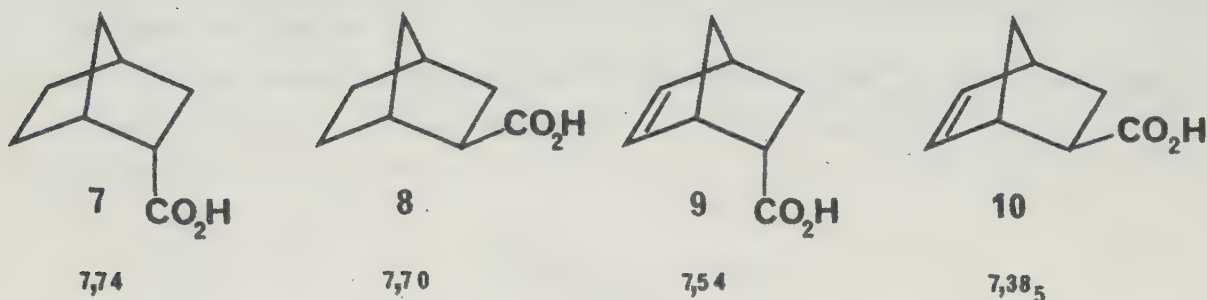
en outre que les acides 1 et 5 ont des pK très voisins l'un de l'autre, et il en est évidemment de même des acides 2 et 6 ; ceci confirme qu'un groupe méthyle en  $\beta$  - trans d'un groupe carboxyle joue un rôle pratiquement



négligeable sur le  $pK$  (16, 18, 19, 21, 22).

Acides norbornane et norbornène-carboxyliques 7, 8, 9 et 10.

Afin de vérifier les corrélations effectuées jusqu'ici entre structure et  $pK_{MCS}^*$ , nous avons utilisé les  $pK_{MCS}^*$  des acides 7 et 8, déjà mesurés (13), et nous avons déterminé ceux des acides 9 et 10. Les acides 7 et 8 ont des  $pK$  voisins. On peut expliquer ce résultat si l'on considère la stéréochimie de ces acides. En effet, la structure doit être le facteur déterminant, puisque les effets électroniques ne peuvent être que peu différents dans ces deux molécules. Ayant affaire à des cycles figés, nous n'avons donc plus à tenir compte de l'existence de plusieurs isomères conformationnels, comme dans les cas précédents.



Le cycle à 6 éléments portant le groupe carboxyle est sous forme "bateau tendu", et le substituant, qu'il soit endo ou exo, possède à la fois les caractères axial et équatorial suivant que l'on considère le cycle cyclohexanique ou cyclopentanique. On conçoit donc que les  $pK$  des acides 7 et 8 soient très voisins. Cela ne veut pas dire pour autant que les deux acides ont la même stabilité ; en effet, il a été montré par l'équilibrage des esters méthyliques au moyen du méthylate de sodium (47) que le composé exo est nettement plus stable que l'isomère endo.

Les acides insaturés 9 et 10 sont plus forts que les saturés, ce qui est normal si l'on tient compte de l'effet - I de la double liaison. En outre, on constate un  $\Delta pK_{(9-10)} = 0,16$ , le  $pK_{MCS}^*$  de l'acide endo 9



étant nettement supérieur à celui de l'acide exo 10. On peut expliquer ce fait par une déstabilisation de l'anion de l'acide 9 provoquée par le voisinage de l'orbitale  $\pi$  de la double liaison, ce qui diminue la force de l'acide correspondant.



On doit remarquer également qu'une association, si elle existe, entre le groupe carboxyle endo et la double liaison, contribue elle aussi à diminuer la force de l'acide.

Si nous considérons à présent les différences de  $pK_{MCS}^*$  entre les divers acides insaturés et leurs homologues saturés, nous avons les valeurs suivantes :

$$\begin{aligned}\Delta pK_{(2-1)} &= -0,21 \\ \Delta pK_{(4-3)} &= -0,40 \\ \Delta pK_{(6-5)} &= -0,20 \\ \Delta pK_{(9-7)} &= -0,20 \\ \Delta pK_{(10-8)} &= -0,32\end{aligned}$$

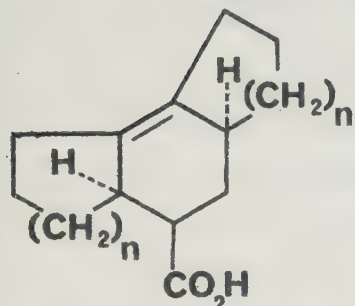
Dans le cas des systèmes pontés, on peut attribuer le  $\Delta pK$  des acides exo au seul effet - I de la double liaison. Les  $\Delta pK$  observés pour les couples 2 - 1 et 6 - 5 peuvent être attribués au même effet. Il est raisonnable de penser que l'effet - I de la double liaison doit, dans le cas général, être intermédiaire entre ces deux valeurs : - 0,21 et - 0,32. Dans le cas de la paire 4 - 3, il faut tenir compte, ainsi que nous l'avons déjà vu, de l'existence d'équilibres conformationnels dans lesquels ces acides sont en proportions différentes. Enfin, dans le cas des acides 7 et 9, à l'effet - I de la double liaison peut s'ajouter l'effet d'une association entre le groupe carboxyle et la double liaison.



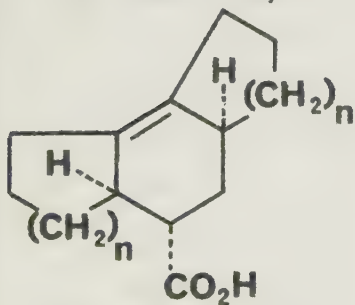
# Etudes des acides tricycliques insaturés non substitués.

Les acides tricycliques homologues : décahydro-as-indacéniques 11 et 12, dodécahydrophénanthréniques 13 et 14, et dicycloheptanotétrahydrobenzéniques 15 et 16, ont un  $pK_{MCS}^*$  plus élevé que l'acide cyclohexène-3 carboxylique 2. Ce résultat s'explique bien à la fois par la gêne à la solvation de l'anion provoquée par les cycles latéraux et par l'effet + I exercé par les chaînes méthyléniques.

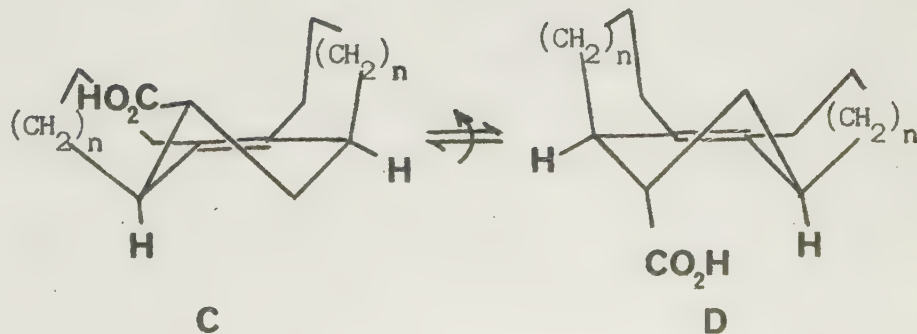
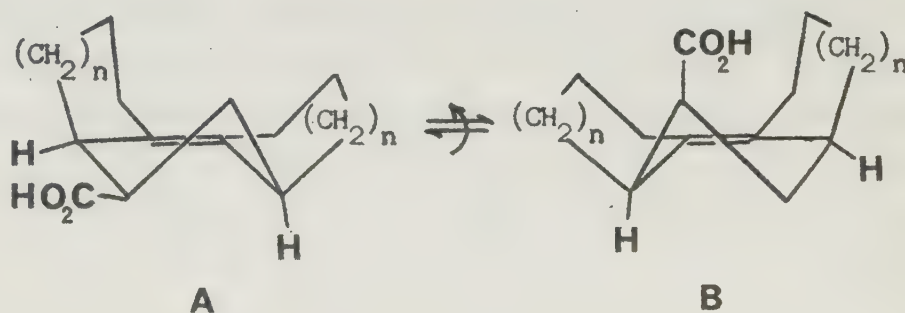
Par ailleurs, nous observons en général une augmentation faible du  $pK$ , quand on passe d'un acide à son homologue supérieur. En particulier, le  $pK$  augmente de 0,07 unité quand on passe des acides dodécahydrophénanthréniques aux acides dicycloheptanotétrahydrobenzéniques. Nous constatons enfin que les acides cis-cis et cis-trans d'une même série, ont des  $pK_{MCS}^*$  très voisins. En effet, la différence est au plus,  $\Delta pK_{cis/trans} = 0,065$  unité. Pour interpréter ce résultat, nous devons envisager que les différents composés étudiés peuvent exister sous la forme d'équilibres conformationnels entre les formes A et B pour les composés cis, C et D pour les composés trans.



|    |         |                   |
|----|---------|-------------------|
| 11 | $n = 1$ | 7,51              |
| 13 | $n = 2$ | 7,53 <sub>5</sub> |
| 15 | $n = 3$ | 7,61              |



|    |         |                   |
|----|---------|-------------------|
| 12 | $n = 1$ | 7,44 <sub>5</sub> |
| 14 | $n = 2$ | 7,55 <sub>5</sub> |
| 16 | $n = 3$ | 7,62              |





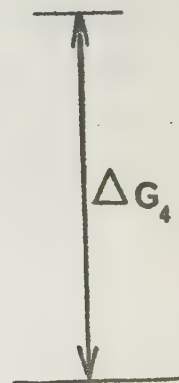
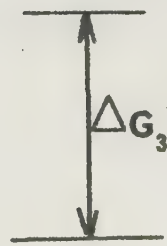
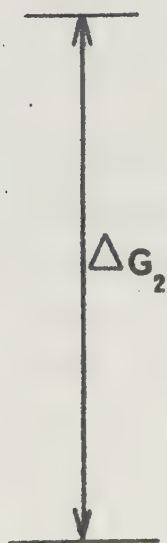
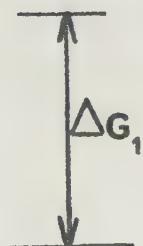
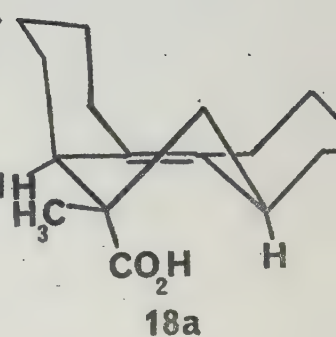
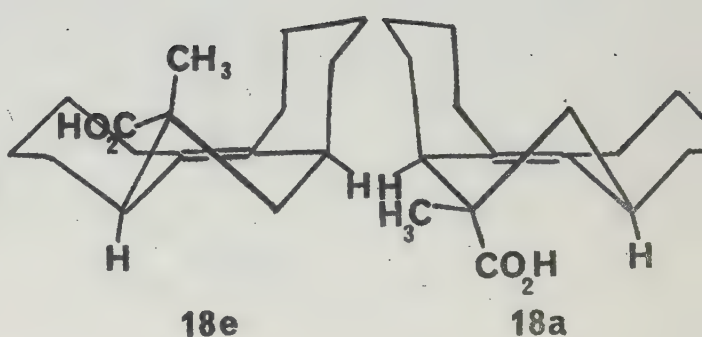
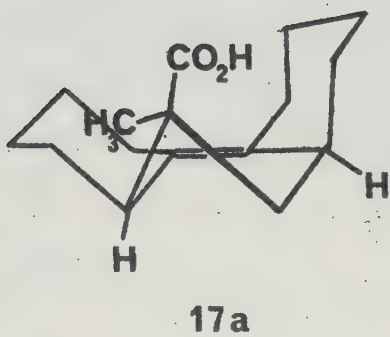
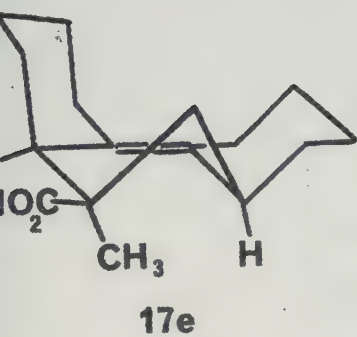
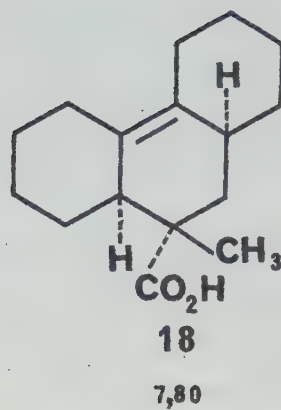
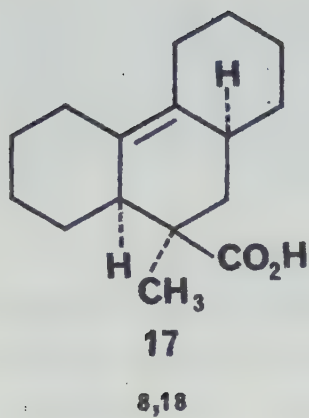
Il est raisonnable de supposer, en première approximation, que l'énergie conformationnelle d'un groupe carboxyle, cis ou trans par rapport à la jonction de cycle, est au moins égale à la valeur de ce groupe en série cyclohexénique. Ceci entraîne que l'on a au moins 85 % des isomères de conformation équatoriaux A ou C dans les équilibres conformationnels envisagés. Ces groupements équatoriaux sont relativement dégagés des cycles latéraux et leur environnement relatif est d'ailleurs peu différent. Ceci permet d'expliquer que les  $pK_{MCS}^*$  des deux acides isomères soient pratiquement identiques.

#### Acides tricycliques insaturés $\alpha$ - substitués.

Nous connaissons de façon certaine la structure des acides insaturés  $\alpha$  - méthylés 17 et 18 (7). Nous constatons que ces acides sont plus faibles que leurs homologues non méthylés. Pour des raisons analogues à celles exposées pour les acides 3 et 4, la proportion d'isomère de conformation possédant le carboxyle axial sera nettement plus importante pour les acides méthylés 17 et 18 que pour les acides 13 et 14. Nous savons que ceci contribue à augmenter le  $pK_{MCS}^*$ . C'est bien ce que nous trouvons ici.

Comparons maintenant l'acide 17 à l'acide 18. Contrairement aux résultats trouvés pour les acides tricycliques non substitués, où le  $\Delta pK$  entre épimères était très faible, nous avons dans ce cas une différence importante :  $\Delta pK_{(17-18)} = 0,38$ , le  $pK_{MCS}^*$  de l'acide cis 17 étant le plus élevé. Nous pensons que l'approche des molécules de solvant qui stabilisent l'anion formé, est plus difficile dans le cas du composé cis que dans le cas du composé trans. En effet, si l'anion cis à carboxyle équatorial 17e est aussi facilement solvaté que l'anion trans à carboxyle équatorial 18e, il n'en est pas de même pour les deux épimères axiaux 17a et 18a, dont la proportion est importante. Contrairement au carboxyle de 18a qui est bien dégagé, le carboxyle de 17a est difficilement accessible par les molécules de solvant, protégé qu'il est par les cycles latéraux. Précisons toutefois que si la solvatation de l'espèce la plus solvatée - l'anion - est gênée par les cycles saturés, ceux-ci n'empêchent pas le carboxyle de l'acide, moins solvaté, d'occuper une position axiale.

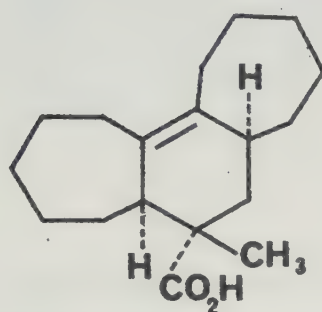






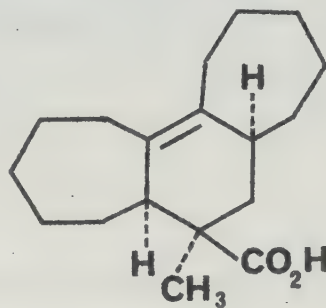
Nous avons traduit graphiquement ces conclusions en portant les  $\Delta G$  représentant les énergies de dissociation de chaque isomère de conformation. A notre avis, c'est une différence notable entre le  $\Delta G_2$  de 17a et le  $\Delta G_4$  de 18a qui explique la valeur importante pour  $\Delta pK_{(17-18)}$ .

Les résultats obtenus ci-dessus ont ensuite été utilisés pour déterminer la structure d'un acide dicycloheptano [a, c]  $\Delta^2$  tétrahydrobenzène-carboxylique obtenu de façon prépondérante lors de la condensation diénique entre le bicyclo-heptényle-1,1' et l'acide méthacrylique (10). Cet acide peut avoir la structure trans 19 ou cis 20.



**19**

7,92



**20**

Nous avons vu qu'en passant des systèmes dodécahydrophénanthréniques aux systèmes dicycloheptano [a, c]  $\Delta^2$  tétrahydrobenzéniques correspondants, nous observons une augmentation du  $pK_{MCS}^*$  de 0,07 unité environ. On peut donc calculer a priori le  $pK_{MCS}^*$  des acides 19 et 20 à partir de ceux des acides correspondants 17 et 18.

$$\text{On trouve ainsi : } pK_{MCS}^* \text{ 19} = 7,80 + 0,07 = 7,87$$

$$pK_{MCS}^* \text{ 20} = 8,18 + 0,07 = 8,25.$$

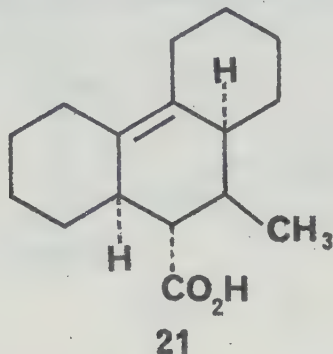
La valeur mesurée pour l'acide inconnu est :

$pK_{MCS}^* = 7,92 \pm 0,03$ . Cette valeur permet d'attribuer à l'acide inconnu la structure 19. En fait, ce résultat n'est pas surprenant puisque l'on sait que dans la condensation diénique entre le bicyclohexényle-1,1' et l'acide méthacrylique, c'est le composé possédant le groupement méthyle en cis par rapport à la jonction de cycles qui est prépondérant (7).



Acide tricyclique insaturé  $\beta$  - substitué.

Au moyen de l'acide méthyl-10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-anti-trans 21, et par comparaison avec les acides 13 et 14, nous avons vérifié que l'influence d'un groupe méthyle  $\beta$  - trans par rapport au groupe carboxyle joue un rôle très faible, résultat obtenu



7,50<sub>5</sub>

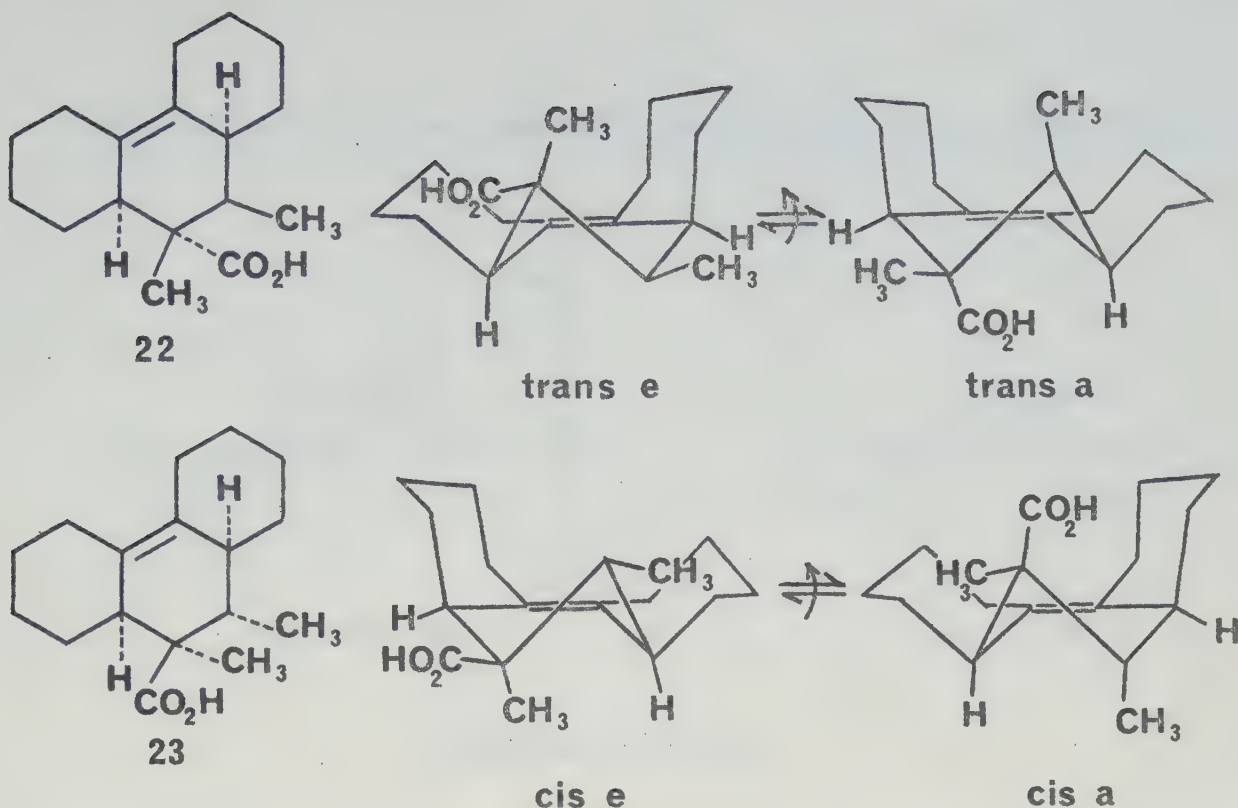
antérieurement lors de la comparaison respective des pK des acides 1 et 5 d'une part, et 2 et 6 d'autre part.

Acides  $\alpha, \beta$  - disubstitués.

Les deux acides 22 et 23 possèdent deux groupes méthyles qui sont soit tous deux cis, soit tous deux trans par rapport à la jonction de cycle. En effet, ils ont été préparés par réaction de DIELS-ALDER entre le bicyclohexényne-1,1' et l'acide tiglique. Cette réaction conservant la stéréochimie du diénophile, les groupes méthyles dans les composés d'addition seront bien cis l'un par rapport à l'autre.

Les  $pK_{MCS}^*$  de ces acides, auxquels nous n'avons pu attribuer leurs structures respectives, sont peu différents l'un de l'autre, comparativement à ceux des acides 17 et 18. Chacun de ces acides peut se présenter sous deux conformations, mais il est vraisemblable que l'isomère de conformation le plus stable, dans chacun des cas, est celui qui possède le plus de groupes équatoriaux, c'est à dire le trans e pour 22 et le cis e pour 23. Or dans chacune de ces conformations, le groupe carboxyle est équatorial. Donc les  $pK_{MCS}^*$  doivent être assez voisins l'un de l'autre comme le sont les  $pK_{MCS}^*$





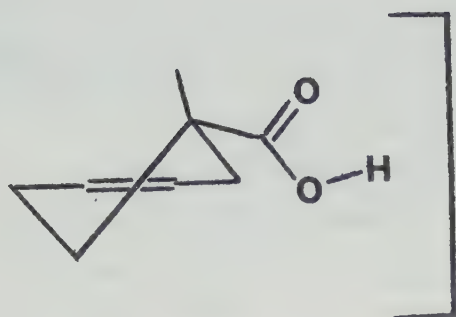
des acides 11 à 16. Remarquons que les  $pK_{MCS}^*$  des acides 22 et 23 sont élevés par rapport aux  $pK$  des acides 11 à 16 ayant aussi le carboxyle majoritairement équatorial. On ne peut attribuer ceci à la seule présence du groupe méthyle en  $\beta$ -trans par rapport au groupement carboxyle, puisque, comme nous l'avons vu dans les séries cyclohexanique ( $\Delta pK_{(1-5)} = 0,04$ ), cyclohexénique ( $\Delta pK_{(2-6)} = 0,03$ ) et tricyclique ( $\Delta pK_{(14-21)} = 0,05$ ), on ne décèle aucun effet appréciable. Nous donnons plus loin une interprétation de ce résultat.

#### Orientation rotationnelle préférentielle en série cyclohexénique.

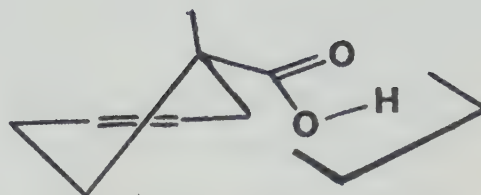
Afin de compléter nos interprétations sur les mesures de  $pK_{MCS}^*$ , nous avons envisagé d'appliquer la théorie d'orientation rotationnelle préférentielle du groupe carboxyle aux acides cyclohexéniques. Cette théorie a été établie en série cyclohexanique par SICHER et coll. (16, 21), par VAN BEKKUM et coll. (19) et confirmée par HELLBERG et coll. (22). Si les conclusions de ces auteurs sont valables en série cyclohexénique, nous devons avoir pour les acides à carboxyle équatorial une conformation perpendiculaire plutôt qu'une conformation parallèle, et pour les acides à



carboxyle axial une conformation tangentielle plutôt que bissectionnelle.



perpendiculaire



parallèle

#### CARBOXYLE EQUATORIAL

Lorsque le carboxyle équatorial est perpendiculaire, la présence d'un méthyle  $\beta$ -trans (donc équatorial) ne doit pratiquement avoir aucune influence sur le pK de l'acide ; celui-ci doit donc être sensiblement le même que le pK de l'acide non substitué en  $\beta$ .

Si au contraire, le carboxyle équatorial est parallèle, le groupe  $\beta$ -méthyle trans doit avoir une influence notable sur le pK.

Or, comme il a été vérifié en série cyclohexanique (16, 19, 21) et comme le montrent nos résultats concernant les couples 2-6, et 13 ou 14-21, les  $\Delta pK$  entre acide non substitué et acide substitué en  $\beta$ -trans par un méthyle sont négligeables. Ces résultats s'accordent donc avec l'hypothèse d'une conformation perpendiculaire du groupe carboxyle.

Mais lorsqu'on envisage la structure des acides  $\alpha, \beta$  diméthylés 22 et 23, la présence du méthyle  $\alpha$  ne permet pas au carboxyle de prendre la conformation perpendiculaire. Le carboxyle adopte donc la conformation parallèle sur laquelle le méthyle en  $\beta$ -trans exerce une forte influence ; il en résulte une diminution de l'acidité donc une augmentation de pK.



Les résultats que nous apportons sont donc conformes aux prévisions de la théorie de l'orientation rotationnelle préférentielle qui peut donc être étendue à la série cyclohexénique.

Remerciements :

Nous remercions vivement Monsieur Zoltan WELVART, Directeur de Recherche au C.N.R.S. pour nous avoir initié dans son laboratoire à la technique de mesure des  $pK_{MCS}^*$  selon SIMON, ainsi que pour les conseils qu'il nous a donnés lors de la rédaction de ce travail.



TABLEAU I

| Acide                                                                                                         | $pK^*_{MCS}$                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1 Acide cyclohexane-carboxylique                                                                              | 7,46 $\pm$ 0,01                    |
|                                                                                                               | 7,44 (12)                          |
|                                                                                                               | 7,43 (15)                          |
| 2 Acide cyclohexène-3 - carboxylique                                                                          | 7,25 $\pm$ 0,01                    |
| 3 Acide méthyl-1 cyclohexane-carboxylique                                                                     | 8,05 $\pm$ 0,03                    |
| 4 Acide méthyl-1 cyclohexène-3 - carboxylique                                                                 | 7,65 $\pm$ 0,03                    |
| 5 Acide méthyl-2 cyclohexane-carboxylique trans                                                               | 7,42 (16)                          |
| 6 Acide méthyl-2 cyclohexène-4 - carboxylique trans                                                           | 7,22 <sub>5</sub> $\pm$ 0,02       |
| 7 Acide bicyclo [2,2,1] -heptane-carboxylique-2 endo                                                          | 7,74 (13)                          |
| 8 Acide bicyclo [2,2,1] -heptane-carboxylique-2 exo                                                           | 7,70 (13)                          |
| 9 Acide bicyclo [2,2,1] -heptène-5 carboxylique-2 endo                                                        | 7,54 $\pm$ 0,02                    |
| 10 Acide bicyclo [2,2,1] -heptène-5 carboxylique-2 exo                                                        | 7,38 <sub>5</sub> $\pm$ 0,02       |
| 11 Acide $\Delta^{8a(8b)}$ décahydro as-indacène carboxylique-4<br>cis-cis (a)                                | 7,51 $\pm$ 0,02                    |
| 12 Acide $\Delta^{8a(8b)}$ décahydro as-indacène carboxylique-4<br>cis-trans (a)                              | 7,44 <sub>5</sub> $\pm$ 0,01       |
| 13 Acide $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-carboxylique-9<br>cis-cis (b)                              | 7,53 <sub>5</sub> $\pm$ 0,02       |
| 14 Acide $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-carboxylique-9<br>cis-trans (b)                            | 7,55 <sub>5</sub> $\pm$ 0,02       |
| 15 Acide dicycloheptano [a,c] $\Delta^2$ tétrahydrobenzène-<br>carboxylique-5 cis-cis (c)                     | 7,61 $\pm$ 0,03                    |
| 16 Acide dicycloheptano [a,c] $\Delta^2$ tétrahydrobenzène-<br>carboxylique-5 cis-trans (c)                   | 7,62 $\pm$ 0,03                    |
| 17 Acide méthyl-9 $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-<br>carboxylique-9 cis-cis (b)                    | 8,18 $\pm$ 0,02                    |
| 18 Acide méthyl-9 $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-<br>carboxylique-9 cis-trans (b)                  | 7,80 $\pm$ 0,03                    |
| 19 Acide méthyl-5 dicycloheptano [a,c] $\Delta^2$ tétrahydrobenzène-<br>carboxylique-5 cis-trans              | 7,92 $\pm$ 0,03                    |
| 21 Acide méthyl-10 $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-<br>carboxylique-9 cis-anti-trans (d)            | 7,50 <sub>5</sub> $\pm$ 0,02       |
| 22 et 23 Acides diméthyl-9, 10 $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydro-<br>phénanthrène-carboxyliques-9 1er isomère (d) | 8,14 $\pm$ 0,02                    |
|                                                                                                               | 2ème isomère (d) : 8,03 $\pm$ 0,03 |

(a) Pour la nomenclature, voir (11). (b) Pour la nomenclature, voir (6).

(c) Pour la nomenclature, voir (10). (d) Pour la nomenclature, voir (9).



## PARTIE EXPERIMENTALE

Points de fusion non corrigés déterminés en capillaire sur appareil du Dr. TOTTOLI. Analyses effectuées au laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M. Spectres I.R. déterminés en solution 0,2 M dans un solvant approprié sur Perkin-Elmer 221. Spectres U.V., en solution dans l'alcool à 95 %; sur Beckman DK1 et Spectres R.M.N. sur Varian A-60 (référence interne TMS).

La pureté de tous les acides (cf. tableau II) a été vérifiée en chromatographiant en phase vapeur les esters méthyliques correspondants obtenus par action du diazométhane en solution étherée. L'appareil de C.P.V. est un Perkin-Elmer Fractovap F - 20, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et utilisé dans les conditions suivantes : longueur de colonne 2 m, diamètre intérieur 2,7 mm ; phase stationnaire : graisse de silicones DC (colonne 62 - S - 11 - 14). Pour les produits tricycliques, la température d'injection est de 310°C, la température de la colonne 230°C. Le gaz vecteur est l'azote, à la pression d'entrée de 1,7 bar. Flamme : pression d'entrée de l'hydrogène 1,2 bar ; de l'air comprimé 1,2 bar.

### Mesure des $pK_{MCS}^*$

Les constantes de dissociation ont été déterminées dans l'éther monométhyllique de l'éthylène-glycol (Méthylcellosolve MCS) à 80 % en poids, d'après la méthode de W. SIMON (12, 13). La température de la cellule de mesure est de  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Les mesures sont réalisées sur un potentiographe Metrohm E-336 équipé d'une burette automatique ; d'électrodes Metrohm : soit électrode de verre EA-107UX et électrode de référence EA-402, soit électrode combinée EA-120UX.

Pour chaque acide, nous avons effectué au moins quatre mesures indépendantes. Une analyse statistique permet de déterminer les limites d'erreur avec 95 % de confiance. Avant chaque dosage, le potentiographe a été étalonné avec une solution tampon de  $pH = 6,86$  et vérifié plusieurs fois par jour, en mesurant le  $pK_{MCS}^*$  du paranitrophénol (8,38 - 8,39).



TABLEAU II

Caractéristiques physiques des acides

| Acide         | Référence préparation             | F ou Eb                                     | Littérature                                                                                                                                          |
|---------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>1</u>      | Produit FLUKA<br>Purum redistillé | $Eb_1 = 100^\circ$                          |                                                                                                                                                      |
| <u>2</u>      | (48)                              | $F = 19^\circ$<br>$Eb_6 = 117-118^\circ$    | $Eb_{20} = 130^\circ$ (48)                                                                                                                           |
| <u>3</u>      | (49)                              | $F = 40^\circ$                              | $F = 39-40^\circ$ (49)                                                                                                                               |
| <u>4</u>      | (49)                              | $F = 78-79^\circ$                           | $F = 78-79^\circ$ (49)                                                                                                                               |
| <u>6</u>      | (9)                               | $F = 62,5^\circ$                            | $F = 62,5^\circ$ (9)                                                                                                                                 |
| <u>9</u>      | (50)                              | $Eb_8 = 120^\circ$                          | $Eb_9 = 121,5^\circ$ (51)                                                                                                                            |
| <u>10</u>     | (50)                              | $Eb_2 = 100^\circ$<br><br>$F = 41-42^\circ$ | $Eb_{0,25} = 89^\circ$ (51)<br>$Eb_{2,2} = 103,5-104^\circ$ (52)<br>$F = 34,5-35,5^\circ$ (50)<br>$F = 44-45^\circ$ (51)<br>$F = 32,5-35^\circ$ (52) |
| <u>11</u>     | (11)                              | $F = 130^\circ$                             | $F = 128^\circ$ (11)                                                                                                                                 |
| <u>12</u> (a) | (11)                              | $F = 110^\circ$                             | $F = 108^\circ$ (11)                                                                                                                                 |
| <u>13</u>     | (6)                               | $F = 185-187^\circ$                         | $F = 185^\circ$ (6)                                                                                                                                  |
| <u>14</u> (b) | (8)                               | $F = 130^\circ$                             | $F = 130^\circ$ (8)                                                                                                                                  |
| <u>15</u>     | (10)                              | $F = 124^\circ$                             | $F = 119^\circ$ (10)                                                                                                                                 |
| <u>16</u>     | (10)                              | $F = 108^\circ$                             | $F = 108^\circ$ (10)                                                                                                                                 |



| Acide     | Référence préparation | F ou Eb      | Littérature   |
|-----------|-----------------------|--------------|---------------|
| <u>17</u> | (7)                   | F = 166-167° | F = 166° (7)  |
| <u>18</u> | (7)                   | F = 154-155° | F = 154° (7)  |
| <u>19</u> | (10)                  | F = 174-175° | F = 170° (10) |
| <u>21</u> | (9)                   | F = 164°     | F = 164° (9)  |

- (a) Acide à 85 % de pureté, les 15 % restant étant l'acide isomère 11.  
Une correction tenant compte de cette impureté abaisse le  $pK_{MCS}^*$  de l'acide 12 à la valeur 7,43<sub>5</sub>.
- (b) Acide à 85 % de pureté, les 15 % restant étant l'acide 13 isomère. La correction est ici inférieure à 0,01 unité de  $pK_{MCS}^*$ .



Acides 22 et 23.

Dans un tube scellé de 180 cm<sup>3</sup>, on place 26 g d'acide tiglique, 55 g de bicyclohexényle-1,1', 70 g de xylène anhydre et 0,2 g d'hydroquinone. On porte à 204°C pendant 18 heures. On chasse le xylène et distille en tête 12 g de diène. On ajoute 100 cc de pentane au résidu de distillation qui cristallise : 13,8 g de produit brut. Rdt. = 20,4 %.

La C.P.V. du produit résultant de l'action du diazométhane sur le produit précédent présente deux pics de temps de rétention 7 mn 25 s et 9 mn 36 s, de surfaces relatives 69 % et 31 %. Par recrystallisations du mélange brut d'acides, on obtient pur le premier isomère, puisque après estérification on observe un seul pic en C.P.V. à 7 mn 25 s.

F<sub>1er isomère</sub> = 185 - 186°C (EtP/Pentane 50-50)

|                                                          |   |         |   |   |       |   |       |
|----------------------------------------------------------|---|---------|---|---|-------|---|-------|
| Analyse : C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> | : | Calc. % | : | C | 77,86 | H | 9,92  |
|                                                          |   | Tr.     | : |   | 77,62 |   | 10,04 |

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) : doublet (3H) centré à 0,99.10<sup>-6</sup> (J = 5,5 Hz) ; singulet (3H) à 1,12.10<sup>-6</sup> ; massif complexe (17H) de 0,60.10<sup>-6</sup> à 2,48.10<sup>-6</sup>, avec sommets à 1,34 , 1,50 , 1,69 et 1,79.10<sup>-6</sup> ; deux signaux élargis (2H) à 2,68 et 2,84.10<sup>-6</sup> ; singulet élargi (1H) à 10,00.10<sup>-6</sup>.

Le deuxième isomère est obtenu après plusieurs recrystallisations à partir des eaux mères de recrystallisation du premier isomère. Il est aussi obtenu pur car son ester méthylique donne en C.P.V. 1 seul pic à 9 mn 36 s.

F<sub>2ème isomère</sub> = 154 - 155°C (AcOEt)

|                                                          |   |         |   |   |       |   |      |
|----------------------------------------------------------|---|---------|---|---|-------|---|------|
| Analyse : C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> | : | Calc. % | : | C | 77,86 | H | 9,92 |
|                                                          |   | Tr.     | : |   | 77,79 |   | 9,98 |

Ester méthylique du 1er isomère.

Sur 10 mmoles d'acide de point de fusion 185 - 186°C dans 40 cm<sup>3</sup> d'éther, on ajoute goutte à goutte 25 mmoles de diazométhane en solution



étherée en agitant et maintenant la température du mélange réactionnel entre 0 et 5°C. On arrête l'addition lorsque la solution présente une couleur jaune persistante. On abandonne 12 h à 20°C ; la solution est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium à 20 % puis lavée à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, filtre, puis chasse l'éther. Le rendement est pratiquement quantitatif. F = 48°C (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 80 - 20).

C.P.V. : un pic unique de temps de rétention 7 mn 25 s.

Analyse : C<sub>18</sub> H<sub>28</sub> O<sub>2</sub> : Calc. % : C 78,26      H 10,14  
Tr. : 78,45      10,19

U.V. : 209 nm, ε = 11280

I.R. (CCl<sub>4</sub>) : 848, 857, 879, 935, 970, 988, 1015, 1030 et 1048 ff, 1090 F, 1135 m, 1144 F, 1161 m, 1190 et 1205 f, 1227 m, 1250 F, 1277 f, 1339 ff, 1386 et 1427 f, 1431 m, 1447 F, 1455 m, 1728 FF, 2839 m, 2854 FF, 2883 m, 2933 FF, 2973 F cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. (CCl<sub>4</sub>) : doublet (3 H) centré à 0,90.10<sup>-6</sup> (J = 5,5 Hz) ; singulet (3 H) à 1,03.10<sup>-6</sup> ; massif complexe (17 H) de 0,63 à 2,47.10<sup>-6</sup>, avec sommets à 1,26 , 1,33 et 1,77.10<sup>-6</sup> ; deux signaux élargis (2 H) à 2,65 et 2,82.10<sup>-6</sup> ; un singulet (3 H) à 3,59.10<sup>-6</sup>.

Ester méthylique du 2ème isomère.

Il est préparé de la même façon à partir de l'acide de point de fusion 154 - 155°C.

C.P.V. : un pic unique de temps de rétention 9 mn 36 s.

U.V. : 210,5 nm, ε = 8550.

I.R. (CCl<sub>4</sub>) : 847, 856, 864, 877, 905, 936 et 967 ff, 989, 1013, 1026, 1047 et 1058 f, 1089, 1110, 1129, 1143, 1159, 1186 et 1199 m, 1225 et



1236 F, 1308, 1331 et 1356 ff, 1378 f, 1427, 1446 et 1455 m, 1591 et 1646 ff, 1726 FF, 2837 m, 2854 F, 2932 FF et 2969 F  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ ) : doublet (3 H) centré à  $0,80 \cdot 10^{-6}$  ( $J = 7 \text{ Hz}$ ) un pic (3 H) à  $0,95 \cdot 10^{-6}$  ; massif complexe (17 H) de  $0,52$  à  $2,38 \cdot 10^{-6}$ , avec sommets à  $1,33$  ,  $1,72$  et  $2,08 \cdot 10^{-6}$  ; deux signaux élargis (2 H) à  $2,67$  et  $2,84 \cdot 10^{-6}$  ; un singulet (3 H) à  $3,62 \cdot 10^{-6}$ .



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R. BUCOURT, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2080.
- 2 - R. BUCOURT et D. HAINAUT, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1366.
- 3 - F.A.L. ANET et M.Z. HAQ, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 3147.
- 4 - H. CHRISTOL et M. GAIGNON, J. Chim. phys., 1960, p. 707.
- 5 - M. GAIGNON, Thèse de Doctorat de 3ème cycle, Montpellier, 1959.
- 6 - H. CHRISTOL et M. LEVY, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3056.
- 7 - H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J.L. VERNET, Tetrahedron, 1966, 22, 2523.
- 8 - J. BAPTISTE, C. CHRISTOL, H. CHRISTOL et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1967, p. 2584.
- 9 - H. CHRISTOL, D. MOËRS et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1969, p. 962.
- 10 - H. CHRISTOL, H. COMBE et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., sous presse.
- 11 - H. CHRISTOL, F. PIETRASANTA et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. chim., 1969, p. 4068.
- 12 - W. SIMON, Angew. Chem., Int. Ed., 1964, 3, 661.
- 13 - W. SIMON, P.F. SOMMER, G.H. LYSSY, A. MÖRIKOFER et E. HEILBRONNER, Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve / Wasser, Tome 1 (1959), Tome 2 (1961) et Tome 3 (1963), Juris-Verlag, Zürich.
- 14 - H.C. BROWN, D.H. Mc DANIEL et O. HÄFLIGER, Determination of organic structures by physical methods, p. 567, E.A. BRAUDE et F.C. NACHOD Editeurs, Academic Press Inc., New-York, N.Y., 1955.
- 15 - M. TICHY, J. JONAS et J. SICHER, Coll. Czech. Chem. Comm., 1959, 24, 3434.
- 16 - J. SICHER, M. TICHY et F. SIPOS, Coll. Czech. Chem. Comm., 1966, 31, 2238.
- 17 - R.D. STOLOW, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5806.
- 18 - H. VAN BEKKUM, P.E. VERKADE et B.M. WEPSTER, Proc. Koninkl. Nederl. Akad. van Wet. Schappen, 1961, B-64, 161.
- 19 - H. VAN BEKKUM, P.E. VERKADE et B.M. WEPSTER, Tet. Letters, 1966, p. 1401.
- 20 - J. SICHER, M. TICHY, F. SIPOS, M. SVOBODA et J. JONAS, Coll. Czech. Chem. Comm., 1964, 29, 1561.
- 21 - J. SICHER, M. TICHY et F. SIPOS, Tet. Letters, 1966, p. 1393.
- 22 - L.H. HELLBERG, R. PEIFFER, T.L. JACOBS et R. REED, Tet. Letters, 1968, p. 645.



- 23 - P.F. SOMMER, V.P. ARYA et W. SIMON, Tet. Letters, 1960, 20, 18.
- 24 - P.F. SOMMER, C. PASCUAL, V.P. ARYA et W. SIMON, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 1734.
- 25 - J.F.J. DIPPY, S.R.C. HUGHES et J.W. LAXTON, J. chem. Soc., 1954, p. 4102.
- 26 - N.S. ZEFIROV, V.N. CHEKULAEVA et A.I. BELOZEROV, Tetrahedron, 1969, 25, 1997.
- 27 - R. LAURICELLA, Thèse de Doctorat de 3ème cycle, Marseille, 1967.
- 28 - G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, V.M. ANDREEV et S.A. KAZARYAN, J. org. Chem. USSR, 1966, p. 2025.
- 29 - G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, G.M. NIKOLAEV et V.M. ANDREEV, Tetrahedron, 1967, 23, 2721.
- 30 - G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA et G.M. NIKOLAEV, Tetrahedron, 1967, 23, 2987.
- 31 - G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, V.M. ANDREEV et L. Sh. ANARKULOVA, J. org. Chem. USSR, 1967, 3, 1175, 1181.
- 32 - L. Sh. ANARKULOVA, G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, G.M. NIKOLAEV et V.M. ANDREEV, J. org. Chem. USSR, 1967, 3, 1757.
- 33 - H. BODOT, R. LAURICELLA et L. PIZZALA, Bull. Soc. chim., 1968, p. 984.
- 34 - V.W. LAURIE et J.S. MUENTER, J. amer. chem. Soc., 1965, 88, 2883.
- 35 - H.D. HOLTZ et L.M. STOCK, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 5188.
- 36 - H. KWART et T. TAKESHITA, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 1161.
- 37 - S. SICSIC et Z. WELVART, Chem. Comm., 1966, p. 499.
- 38 - S. SICSIC et Z. WELVART, Bull. Soc. chim., 1967, p. 575.
- 39 - J. ALLEON, J.R. GESSINGER, P. LAZLO et Z. WELVART, American Chemical Society Meeting, San Francisco, March, 1968.
- 40 - J. UEBEL et W. GOODWIN, J. Org. Chem., 1968, 33, 3317.
- 41 - N.L. ALLINGER et C.D. LIANG, J. Org. Chem., 1968, 33, 3319.
- 42 - J.P. MAZALEYRAT et Z. WELVART, Chem. Comm., 1969, p. 485.
- 43 - E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, Conformational Analysis, Interscience, New-York, N.Y., 1965.
- 44 - E.L. ELIEL et T.J. BRETT, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 5039.
- 45 - B. RICKBORN et S.Y. LWO, J. org. Chem., 1965, 30, 2212.
- 46 - J.D. ROBERTS et V.C. CHAMBERS, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 5030.
- 47 - A.C. COPE, E. CIGANEK et N.A. LEBEL, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2799.
- 48 - K. ALDER et M. SCHUMAKER, Ann. Chem., 1949, 564, 107, 109.
- 49 - H. CHRISTOL, Thèse de Doctorat-ès-Sciences, Montpellier, 1954.



- 50 - J. SAUER, H. WIEST et A. MIELERT, Ber., 1964, 97, 3183.
- 51 - C.D. VER NOOY et C.S. RONDESTVEDT Jr., J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3583.
- 52 - J.D. ROBERTS, E.R. TRUMBULL Jr., W. BENNETT et R. ARMSTRONG, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 3116.



CONSTANTES DE DISSOCIATION ET STRUCTURE

ACIDES CYCLOHEXENE-4 DICARBOXYLIQUES-1,2. \*

\* avec Henri CHRISTOL et Yves PIETRASANTA, J. Chim. phys., à paraître.



Dans le cadre de nos études sur les corrélations entre la structure et le pK d'acides cyclaniques (1), nous avons envisagé les acides cyclohexène-4 dicarboxyliques-1,2. Contrairement à leurs homologues saturés (2 à 12), les diacides cycliques insaturés ont été peu étudiés (7, 13, 14).

On sait en outre qu'une étude comparée des pK des diacides et des hémiesters correspondants permet souvent de préciser les interprétations. Cependant, si les hémiesters ont été étudiés dans les séries acyclique et aromatique (15 à 22), ils ont été presque totalement ignorés en série alicyclique (12, 46).

Nous avons mesuré selon la méthode de SIMON (13, 23), les  $pK_{MCS}^*$  des acides cyclohexène-4 dicarboxyliques-1,2 cis 1, trans 2, et des acides  $\Delta$ <sup>4a(4b)</sup> dodécahydrophénanthrène-dicarboxyliques-9,10 cis-syn-cis 3, cis-trans 4 et cis-anti-cis 5 (a). Nous avons également effectué la mesure du  $pK_{MCS}^*$  des hémiesters correspondants 6 à 10.

Nous avons rassemblé dans le tableau I les valeurs des  $pK_{MCS}^*$ , les  $\Delta pK$  des diacides ( $\Delta pK = pK_{2MCS}^* - pK_{1MCS}^*$ ) et les  $\Delta pK_e$  (différence entre le  $pK_{MCS}^*$  de l'hémier et le  $pK_{1MCS}^*$  du diacide correspondant).

Nous remarquons que les valeurs extrêmes de  $pK_{MCS}^*$  que nous avons obtenues sont 5,06 et 12,08, alors que l'échelle des  $pK_{MCS}^*$  est comprise entre 2,5 et 12,3 unités (23).

Pour tous les composés étudiés, on note tout d'abord, conformément à la théorie d'ADAMS (25), que le  $pK_{1MCS}^*$  d'un diacide est toujours inférieur à celui du monoacide correspondant déjà étudié (1). Cette différence est beaucoup plus marquée chez les diacides cis que chez les diacides trans. Le  $pK_{MCS}^*$  d'un hémier est relativement voisin de celui du monoacide correspondant.

---

(a) Pour la nomenclature, voir (24).



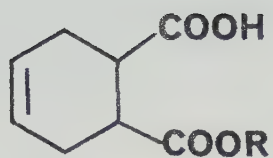
On remarque ensuite que les diacides cis ont un  $\Delta pK$  supérieur à 4 et un  $\Delta pK_e$  supérieur à 1, contrairement aux diacides trans. Ce résultat était attendu (2, 7, 9). Le  $\Delta pK$  du diacide 3, qui atteint 7 unités, est tout particulièrement élevé. Les valeurs obtenues pour  $\Delta pK$  sont toujours très supérieures à la limite théorique de 0,60, limite qu'ADAMS a définie par des considérations statistiques (25), et dont on ne se rapproche que pour des diacides dont les deux fonctions sont très éloignées l'une de l'autre (26) et où, par conséquent, les deux ionisations successives peuvent être considérées comme indépendantes.

De nombreuses tentatives ont été effectuées pour relier le  $\Delta pK$  à la distance séparant l'atome d'hydrogène susceptible de s'ioniser d'une charge ou d'un dipôle (26 à 36). Ces théories permettent d'obtenir d'assez bonnes approximations de ces distances. Cependant, on a montré qu'elles ne sont pas applicables, en particulier pour des raisons thermodynamiques, aux diacides cycliques-1,2 cis (11).

On a aussi montré que la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire dans le monoanion contribue à augmenter le  $\Delta pK$  d'un diacide (10, 14, 21, 37 à 43). Il semble que cette liaison hydrogène intervient pour une part importante dans le  $\Delta pK$  lorsqu'il est supérieur à 4 (44). C'est le cas dans les monoanions des diacides cis 1, 3 et 5, de  $\Delta pK$  respectifs 4,75, 7,02 et 5,54. Par contre, les valeurs de 1,99 et de 2,06 pour les  $\Delta pK$  des diacides trans 2 et 4 nous permettent de penser que la liaison hydrogène ne s'établit pratiquement pas dans ces composés.

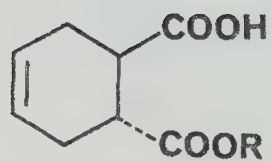
On arrive à une conclusion du même ordre en considérant les  $\Delta pK_e$ . On a, en effet, observé que, lorsque dans le monoanion d'un diacide, il existe une liaison hydrogène intramoléculaire, la valeur de  $\Delta pK_e$  est généralement supérieure à 1 (45), et donc nettement plus grande que 0,30, limite théorique quand les deux fonctions acides sont très éloignées l'une de l'autre (15, 25). Les  $\Delta pK_e$ , de 1,56, 2,34 et 1,76 respectivement observés pour les composés 1, 3 et 5, confirment la présence de la liaison hydrogène dans les monoanions de ces diacides. Nous envisagerons plus loin les  $\Delta pK_e$  des diacides trans.





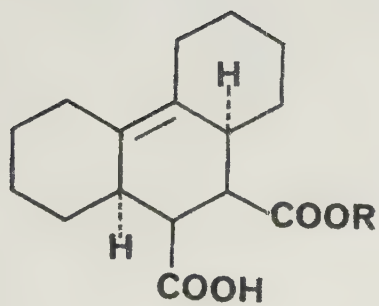
1 R = H

6 R = CH<sub>3</sub>



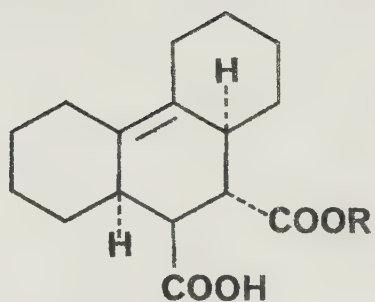
2 R = H

7 R = CH<sub>3</sub>



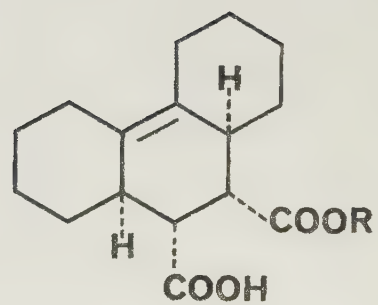
3 R = H

8 R = CH<sub>3</sub>



4 R = H

9 R = CH<sub>3</sub>



5 R = H

10 R = CH<sub>3</sub>



TABLEAU I

| ACIDE                                                                                                      | $\text{pK}_{1\text{MCS}}^*$ | $\text{pK}_{2\text{MCS}}^*$ | $\Delta \text{pK}$ | $\Delta \text{pK}_e$ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------|
| <u>1</u> Acide cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 cis                                                        | 5,65<br>$\pm 0,03$          | 10,40<br>$\pm 0,05$         | 4,75               | 1,56                 |
| <u>2</u> Acide cyclohexène-4 dicarboxylique-1,2 trans                                                      | 6,64<br>$\pm 0,01$          | 8,63<br>$\pm 0,02$          | 1,99               | 0,25                 |
| <u>3</u> Acide $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-<br>dicarboxylique-9,10 cis-syn-cis               | 5,06<br>$\pm 0,03$          | 12,08<br>$\pm 0,06$         | 7,02               | 2,34                 |
| <u>4</u> Acide $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-<br>dicarboxylique-9,10 cis-trans                 | 6,99<br>$\pm 0,03$          | 9,05<br>$\pm 0,05$          | 2,06               | 0,03                 |
| <u>5</u> Acide $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydrophénanthrène-<br>dicarboxylique-9,10 cis-anti-cis              | 5,56<br>$\pm 0,03$          | 11,10<br>$\pm 0,03$         | 5,54               | 1,76                 |
| <u>6</u> Acide carbométhoxy-2 cyclohexène-4<br>carboxylique cis                                            | 7,21<br>$\pm 0,03$          |                             |                    | 1,56                 |
| <u>7</u> Acide carbométhoxy-2 cyclohexène-4<br>carboxylique trans                                          | 6,89<br>$\pm 0,04$          |                             |                    | 0,25                 |
| <u>8</u> Acide carbométhoxy-10 $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydro-<br>phénanthrène-carboxylique-9 cis-syn-cis   | 7,40<br>$\pm 0,03$          |                             |                    | 2,34                 |
| <u>9</u> Acide carbométhoxy-10 $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydro-<br>phénanthrène-carboxylique-9 cis-syn-trans | 7,02<br>$\pm 0,04$          |                             |                    | 0,03                 |
| <u>10</u> Acide carbométhoxy-10 $\Delta^{4a(4b)}$ dodécahydro-<br>phénanthrène-carboxylique-9 cis-anti-cis | 7,32<br>$\pm 0,04$          |                             |                    | 1,76                 |



WESTHEIMER et BENFEY ont montré qu'il est possible de calculer une limite supérieure de l'influence de la liaison hydrogène sur le  $\Delta pK$ , correspondant au cas où la liaison hydrogène existe dans le monoanion, mais n'existe ni dans le diacide ni dans l'hémiester (38).

Nous trouvons ainsi que la liaison hydrogène intervient sur le rapport  $\frac{K_1}{K_2}$  au plus par les facteurs 325, 12000 et 820, respectivement, pour les composés cis 1, 3 et 5.

Les valeurs des  $\Delta pK$  nous permettent en outre de confirmer la nature demi-chaise du noyau cyclohexénique dans les diacides cis 1, 3 et 5.

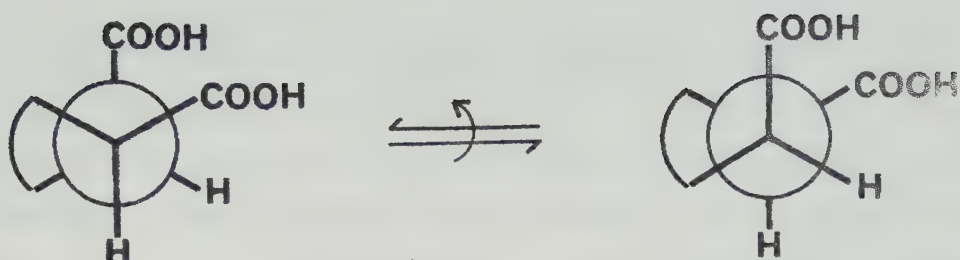
En effet, la distance entre les deux groupes carboxyliques cis est différente selon que le cycle est sous forme demi-chaise ou sous forme bateau.

On sait qu'une trop grande proximité entre les groupes  $CO_2^-$  et  $CO_2H$  empêche la liaison hydrogène intramoléculaire de s'établir dans le monoanion (42, 44, 46, 47). Dans un tel cas, le  $\Delta pK$  est relativement faible. Par contre, la valeur maximale de  $\Delta pK$  est atteinte lorsque la distance O .... O entre les deux oxygènes donnant naissance à la liaison hydrogène intramoléculaire est d'environ 2,4 Å (21, 43, 46, 47).

Les diacides méso étudiés ici peuvent être considérés comme des acides succiniques substitués.

EBERSON (47) a montré que, dans les acides succiniques à conformation gauche, une liaison hydrogène intramoléculaire linéaire de longueur convenable n'exige pour se former qu'une très petite modification des angles dièdres; Or, les conclusions d'EBERSON (10, 40, 47) s'appliquent fort bien aux diacides 1, 3 et 5 s'ils sont sous la forme demi-chaise. En effet, ceux-ci existent alors sous l'une des deux conformations gauches énergétiquement identiques :





Par ailleurs, le noyau cyclohexénique dans les acides 1, 3 et 5 ne peut être sous forme bateau. En effet, dans ce cas, les deux groupes carboxyles seraient éclipsés, et par conséquent, beaucoup plus proches l'un de l'autre que dans le cas du cyclohexène demi-chaîse. Les deux oxygènes susceptibles de donner naissance à la liaison hydrogène se trouveraient à une distance beaucoup trop faible (de l'ordre de 1 Å d'après les modèles de DREIDING) pour qu'une liaison H intramoléculaire puisse se former (21, 43, 46, 47). On ne pourrait plus alors expliquer les  $\Delta pK$  élevés, particulièrement dans le cas de 3.

Enfin, il est intéressant de remarquer que, dans la forme demi-chaîse du cyclohexène, l'établissement de la liaison H intramoléculaire dans les monoanions cis pourra se faire de manière linéaire avec une distance 0 .... 0 peu différente de 2,4 Å, si les groupes  $CO_2^-$  et  $CO_2H$  donnant naissance à cette liaison ont des conformations rotationnelles identiques à celles de l'homologue cyclohexanique, à savoir la conformation perpendiculaire pour le carboxyle équatorial (1), et la conformation tangentielle pour le carboxyle axial (48 à 50). Il nous paraît en effet raisonnable de considérer que les substituants en 4 et 5 sur un cyclohexène demi-chaîse sont assimilables à des substituants vicinaux sur un cyclohexane chaîse.



Envisageons maintenant le cas des diacides trans 2 et 4.

L'équation classique de BJERRUM (26) :

$$\Delta pK = \frac{e^2}{2,3.k.T.D_e.R} + \log s$$

donne une relation entre le  $\Delta pK$  d'un diacide et la distance  $R$  entre les deux groupes carboxyles, mais elle n'est pas applicable dans le cas des diacides cycliques-1,2 cis, car, en particulier, le facteur statistique  $\log s$  est très difficile à connaître (11, 12).

Par contre, cette relation a été utilisée pour montrer en particulier que l'acide cyclohexane-dicarboxylique-1,2 trans est préférentiellement diéquatorial dans l'eau (ce qui a aussi été démontré par voie chimique (9)), et diaxial dans le méthanol (11). Dans ce cas, la détermination de  $D_e$ , constante diélectrique efficace, a été faite expérimentalement chez un diacide dont la distance interprotonique, de même que le facteur statistique, sont connus sans ambiguïté (11). Nous n'avons pu utiliser ici la même méthode, ne disposant pas d'un diacide de conformation bloquée et de distance interprotonique connue. Il nous a donc fallu déterminer  $D_e$  par le calcul.

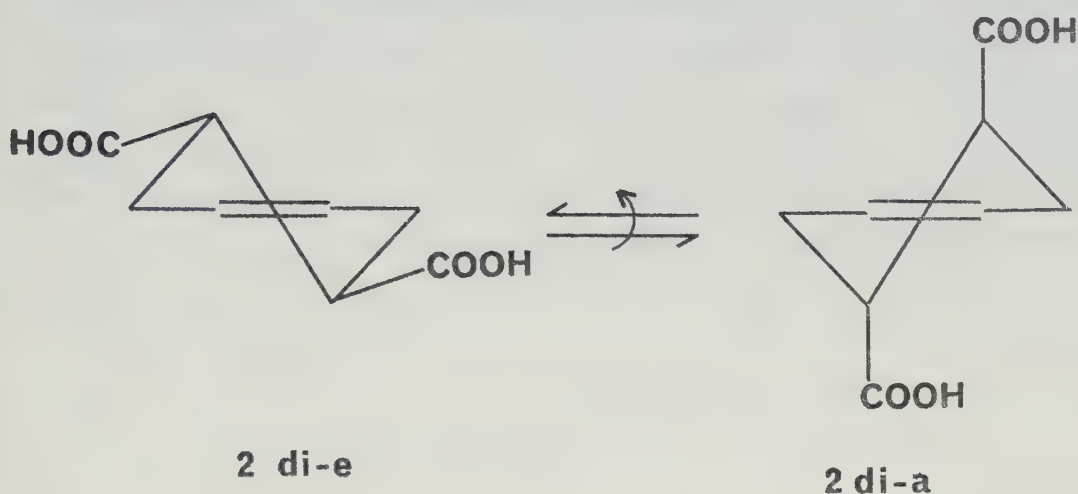
KIRKWOOD-WESTHEIMER (32, 33) envisagent deux modèles moléculaires mathématiques, l'un sphérique (32), l'autre ellipsoïdal (33). Le modèle ellipsoïdal, qui consiste à placer les charges électriques aux foyers de l'ellipsoïde, n'a pu être employé.

En effet, ce modèle, qui donne de bons résultats dans le cas des molécules aliphatiques (34, 40, 51) est impossible à concevoir dans notre cas, étant donné la disposition des carboxyles par rapport à l'ensemble de la molécule. Le modèle moléculaire ellipsoïdal de HILL (52), à répartition quelconque des charges, étant d'une grande complexité mathématique, ne semble jamais avoir eu d'utilisation pratique.



Nous avons par conséquent calculé  $D_e$  d'après le modèle moléculaire sphérique de KIRWOOD - WESTHEIMER (32), déjà employé à plusieurs reprises (4, 8, 36, 40, 52, 53).

Les calculs ont été faits pour les deux conformations limites des diacides trans : la conformation diéquatoriale 2ee et 4ee et la conformation diaxiale 2aa et 4aa.



Les résultats montrent (cf. partie expérimentale) qu'il y a incompatibilité entre la théorie de KIRKWOOD - WESTHEIMER et la structure diéquatoriale des acides 2 et 4. En effet, ces résultats conduiraient à admettre que les charges électriques sont situées hors de la cavité moléculaire chez ces diacides, ce qui est impossible. Par contre, il y a compatibilité entre la théorie et la structure diaxiale des acides 2 et 4, ce qui conduit à admettre que la conformation 2aa et 4aa est préférentielle. Les calculs donnent en outre une valeur de la distance entre les charges :  $R$ , voisine de  $5,70 \text{ \AA}$ . En série cyclohexanique, la distance entre deux carboxyles-1,2 trans diaxiaux a été trouvée égale à  $4,85 \text{ \AA}$  et entre deux carboxyles-1,2 diéquatoriaux à  $3,50 \text{ \AA}$  (54). La différence observée provient évidemment du fait que la théorie de KIRKWOOD - WESTHEIMER ne rend compte que grossièrement des phénomènes réels. La valeur  $d = b - r$  (voir partie expérimentale) comprise entre  $0,75$  et  $1,25 \text{ \AA}$  pour un grand nombre d'acides saturés (36), représente la profondeur de la charge dans la cavité moléculaire. Nous la trouvons égale à  $0,60 \text{ \AA}$  pour les deux acides 2 et 4.



Cette valeur plutôt faible peut provenir d'un effet de la double liaison qui aurait pour résultat de repousser les charges négatives vers l'extérieur de la molécule.

On peut également penser (11, 55) que la conformation préférentielle des diacides trans 2 et 4 est la conformation diaxiale, à la suite d'un raisonnement tout à fait différent de la théorie de KIRWOOD - WESTHEIMER. Si les microconstantes de dissociation d'un carboxyle axial et d'un carboxyle équatorial sont respectivement  $K_a$  et  $K_e$ , la première constante de dissociation est  $K_{1 \text{ cis}} = K_a + K_e$  pour le diacide cis, et  $K_{1 \text{ trans}} = 2\alpha K_a + 2(1 - \alpha) K_e$  pour l'isomère trans,  $\alpha$  étant la fraction de population de la molécule trans sous forme diaxiale. Or on observe expérimentalement (voir tableau I) que  $K_{1 \text{ cis}} > K_{1 \text{ trans}}$  pour les acides 1 et 2, de même que pour les acides 3 ou 5, et 4.

$$\begin{aligned} \text{D'où } K_a + K_e &> 2\alpha K_a + 2(1 - \alpha) K_e \\ K_e (2\alpha - 1) &> K_a (2\alpha - 1) \end{aligned} \quad 1$$

On a montré, en série cyclohexanique, et il en est très certainement de même en série cyclohexénique (voir 1 et réf. citées), que l'on a toujours :

$$K_e > K_a \quad 2$$

Les inégalités 1 et 2 ne sont compatibles que si

$$2\alpha - 1 > 0 \quad \text{ou} \quad \alpha > \frac{1}{2}$$

Cependant, ce raisonnement présente le défaut de ne pas tenir compte de la liaison hydrogène du diacide cis, qui, nous l'avons vu plus haut, existe bien et stabilise le monoanion, et peut expliquer à elle seule le fait que l'on ait :  $K_{1 \text{ cis}} > K_{1 \text{ trans}}$

Les hémiesters trans 7 et 9, correspondant aux diacides 2 et 4 présentent une particularité intéressante : leur  $\Delta pK_e$  est très faible pour



des hémiesters d'acides du type succinique (15, 16, 18, 20) ; il est même inférieur à la limite théorique de 0,30. L'interprétation de ce phénomène nous paraît devoir provenir d'un changement de conformation préférentielle de l'hémiester par rapport au diacide correspondant. D'après le modèle moléculaire de KIRKWOOD - WESTHEIMER, les diacides 2 et 4 sont préférentiellement diaxiaux. Les hémiesters et tout particulièrement 9 seraient au contraire préférentiellement diéquatoriaux. Sachant, en effet, que la constante de dissociation d'un acide équatorial est supérieure à celle d'un acide axial (1 et réf. citées), on s'explique que le pK des hémiesters 7 et 9 soit voisin du pK<sub>1</sub> du diacide correspondant. La cause du changement de conformation préférentielle lorsque l'on passe du diacide trans à son hémester ne doit vraisemblablement pas être recherchée dans la différence d'énergie conformationnelle des groupes CO<sub>2</sub>H et CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En effet, en série cyclohexanique l'énergie conformationnelle de CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> est très voisine de celle de CO<sub>2</sub>H (12) et bien qu'on ne connaisse pas la valeur correspondante de CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> en série cyclohexénique, il est probable qu'il en est de même puisque les différences d'énergies conformationnelles entre deux groupes sont généralement plus faibles dans cette série qu'en série cyclohexanique (56, 57). Par contre, une attraction intramoléculaire entre la double liaison et le groupement acide, invoquée pour expliquer un certain nombre de résultats chimiques et spectrographiques (58 à 62), pourrait expliquer une certaine stabilisation de la conformation diaxiale du diacide, bien que ce phénomène, observé aussi dans les esters, soit contestable (56, 63). D'ailleurs, l'acide cyclohexane-dicarboxylique-1,2 trans qui n'a donc pas de double liaison est pourtant préférentiellement sous la conformation diaxiale dans le méthanol, solvant de constante diélectrique voisine de celle du MCS (11).



## P A R T I E   E X P E R I M E N T A L E

---

Les indications générales concernant les techniques utilisées, en particulier la mesure des  $pK_{MCS}^*$ , ont déjà été précisées (cf. 1).

La valeur moyenne du  $pK_{MCS}^*$  du paranitrophénol, substance étalon, déterminée d'après 34 valeurs expérimentales, est de  $8,405 \pm 0,008$ , avec 95 % de confiance. Litt. :  $8,38 \pm 0,01$  (13).

### Diacides

Ils ont été préparés d'après les données de la littérature (voir références du tableau II).

TABLEAU II

|            |                                  |                   |   |
|------------|----------------------------------|-------------------|---|
| ⋮          | ⋮                                | ⋮                 | ⋮ |
| ⋮ Diacide  | ⋮ F (solvant)                    | ⋮ Litt.           | ⋮ |
| ⋮          | ⋮                                | ⋮                 | ⋮ |
| ⋮ <u>1</u> | ⋮ 170 - 172° (eau)               | ⋮ 170 - 171° (64) | ⋮ |
| ⋮          | ⋮                                | ⋮                 | ⋮ |
| ⋮ <u>2</u> | ⋮ 171° (eau)                     | ⋮ 172° (64)       | ⋮ |
| ⋮          | ⋮                                | ⋮                 | ⋮ |
| ⋮ <u>3</u> | ⋮ 219° (AcOH - H <sub>2</sub> O) | ⋮ 222° (65)       | ⋮ |
| ⋮          | ⋮                                | ⋮                 | ⋮ |
| ⋮ <u>4</u> | ⋮ 247° (éthanol)                 | ⋮ 250 - 251° (65) | ⋮ |
| ⋮          | ⋮                                | ⋮                 | ⋮ |
| ⋮ <u>5</u> | ⋮ 210° (acétonitrile)            | ⋮ 210 - 212° (65) | ⋮ |
| ⋮          | ⋮                                | ⋮                 | ⋮ |



### Hémiester 6

Il a été préparé selon (66).

F = 83° (éther de pétrole-éther 50/50) ; litt. : F = 80° (66).

### Hémiester 7

A une solution de 270 cm<sup>3</sup> de méthylate de sodium dans le méthanol (préparé à partir de 2,1 g de sodium), on ajoute 2 g de l'anhydride du diacide 2 (66) et abandonne 1/2 h à 5°. On chasse le solvant, reprend par 200 cm<sup>3</sup> d'eau, et acidifie à 0° par HCl. On extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, et évapore le solvant. On obtient 1,2 g de résidu que l'on chromatographie sur 50 g de silice (éluant éther de pétrole-éther-acide formique : 80 - 20 - 1). On récupère 0,8 g de produit.

CCM sur silice plâtrée : une seule tache, de Rf. = 0,21 (éther de pétrole-éther-acide acétique-90/10/1).

|                                                         |           |   |       |   |      |   |       |
|---------------------------------------------------------|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| Analyse C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> : | Calc. % : | C | 58,69 | H | 6,57 | O | 34,74 |
|                                                         | Tr.       | : | 57,3  |   | 6,7  |   | 34,3  |

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1729 (F), 1708 (F), ....., 1304, 1170, 1149, 1131, 1067, 1028, 1017, ..... cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : massif complexe (6 H) de 2,00 à 3,22.10<sup>-6</sup> ; singulet (3 H) à 3,72.10<sup>-6</sup> ; singulet élargi (2 H) à 5,73.10<sup>-6</sup> ; singulet (1 H) à 10,78.10<sup>-6</sup>.

### Hémiester 8

On ajoute 1,5 g d'anhydride du diacide 3 (65) à une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 0,7 g de Na et 80 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre. Après abandon 1/2 h à 5° on évapore sous vide le tiers du solvant, et acidifie la solution à 0° par HCl 5 %. L'hémiester cristallise.

Rdt. : 1,35 g.



F = 135 - 136° (benzène-éther de pétrole) ; litt. : F = 138° (67)

|                             |           |   |       |   |      |   |       |
|-----------------------------|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| Analyse $C_{17}H_{24}O_4$ : | Calc. % : | C | 69,84 | H | 8,27 | O | 21,89 |
|                             | Tr.       | : | 69,95 |   | 8,3  |   | 21,8  |

### Hémiester 9

On opère comme pour l'hémiester 8 à partir de 1 g d'anhydride de l'acide 4 (65). On obtient 1,15 g de produit cristallisé.

F = 203° (eau-méthanol 25/75) ; litt. : F = 218° (67).

|                             |           |   |       |   |      |   |       |
|-----------------------------|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| Analyse $C_{17}H_{24}O_4$ : | Calc. % : | C | 69,84 | H | 8,27 | O | 21,89 |
|                             | Tr.       | : | 69,65 |   | 8,3  |   | 22,0  |

### Hémiester 10

On porte une heure à ébullition 4,45 g d'anhydride de l'acide 5 (65) dans 40 cm<sup>3</sup> de méthanol absolu, puis on évapore le solvant. Il cristallise 3,2 g de produit 10.

F = 125° (éther de pétrole-éther 50/50) ; litt. : F = 122° (67)

|                             |           |   |       |   |      |
|-----------------------------|-----------|---|-------|---|------|
| Analyse $C_{17}H_{24}O_4$ : | Calc. % : | C | 69,84 | H | 8,27 |
|                             | Tr.       | : | 70,5  |   | 8,45 |

### Calculs selon la théorie de KIRKWOOD - WESTHEIMER (32)

Les calculs des courbes  $\sqrt{x}.D_e = f(\sqrt{x}, \cos \theta)$  ont été effectués par programmation FORTRAN sur l'ordinateur IBM 360 - 40 du Laboratoire de Calcul de la Faculté des Sciences de Montpellier, avec un pas de 0,05 pour

$\sqrt{x} \in [0,05, + 1]$  et pour  $\cos \theta \in [-1, + 0,95]$

Quelques-unes des valeurs obtenues ont été rassemblées dans le tableau III.



Pour ces calculs, nous avons pris  $D_i$ , constante diélectrique interne de la molécule, égale à 2,0 (32), et  $D$ , constante diélectrique du méthylcellosolve à 80 % en poids, égale à 32,0 (23).

TABLEAU III

Valeurs de  $\sqrt{x} \cdot D_e$

| $\sqrt{x}$ | $\cos \theta = -1$ | $\cos \theta = -0,5$ | $\cos \theta = 0$ | $\cos \theta = +0,5$ |
|------------|--------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| 0,1        | 0,2456             | 0,2385               | 0,2306            | 0,2208               |
| 0,2        | 0,6260             | 0,5869               | 0,5442            | 0,4945               |
| 0,3        | 1,244              | 1,123                | 0,9937            | 0,8488               |
| 0,4        | 2,285              | 1,991                | 1,680             | 1,338                |
| 0,5        | 4,095              | 3,474                | 2,809             | 2,076                |
| 0,6        | 7,322              | 6,125                | 4,810             | 3,323                |
| 0,7        | 13,13              | 11,02                | 8,614             | 5,719                |
| 0,8        | 23,17              | 19,96                | 16,07             | 10,92                |
| 0,9        | 37,95              | 33,99                | 29,09             | 22,12                |
| 1,0        | 52,14              | 47,73                | 42,47             | 35,50                |

Les résultats obtenus pour les diacides 2 et 4 sous leurs deux conformations sont rapportés dans le tableau IV où :

- $V$  = volume moléculaire apparent d'après TRAUBE (68) ;
- $b$  = rayon de la molécule, considérée comme sphérique ;



- $\theta$  = angle que font les droites joignant le centre de la molécule aux charges considérées comme placées à 0,5 Å au delà de la liaison C-carbonyle, dans le prolongement de celle-ci (54). Pour les deux conformations du diacide 2, nous avons choisi pour centre de la molécule le centre du noyau cyclohexénique, placé dans le plan moyen de la molécule. Pour le diacide 4, nous avons placé le centre de la molécule au milieu de la double liaison.
- $r$  = distance de la charge au centre de la molécule.
- $x = (r/b)^2$
- $R$  = distance intercharge, déduite des équations de KIRKWOOD - WESTHEIMER ;
- $d = b - r$  représente la profondeur de la charge à l'intérieur de la cavité moléculaire.

TABLEAU IV

|                     | <u>2</u> ee          | <u>2</u> aa          | <u>4</u> ee          | <u>4</u> aa          |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| V                   | 224,2 Å <sup>3</sup> | 224,2 Å <sup>3</sup> | 417,6 Å <sup>3</sup> | 417,6 Å <sup>3</sup> |
| b                   | 3,77 Å               | 3,77 Å               | 4,64 Å               | 4,64 Å               |
| cos $\theta$        | 0,50                 | - 0,60               | 0,70                 | 0                    |
| $\Delta$ pK         | 1,99                 | 1,99                 | 2,06                 | 2,06                 |
| $\sqrt{x}$ . De     | 46,3                 | 25,9                 | 46,3                 | 25,4                 |
| $\sqrt{x}$ . De max | 35,5                 | 48,7                 | 31,6                 | 42,5                 |
| $\sqrt{x}$          |                      | 0,841                |                      | 0,874                |
| x                   |                      | 0,707                |                      | 0,764                |
| R                   |                      | 5,65 Å               |                      | 5,75 Å               |
| r                   |                      | 3,17 Å               |                      | 4,05 Å               |
| d = b - r           |                      | 0,60 Å               |                      | 0,60 Å               |



B I B L I O G R A P H I E

---

- (1) H. CHRISTOL, D. MOËRS et Y. PIETRASANTA, J. Chim. phys., sous presse.
- (2) R. KUHN et H. WASSERMAN, Helv. chim. Acta., 1928, 11, 50.
- (3) D.H.R. BARTON et G.A. SCHMEIDLER, J. chem. Soc., 1948, p. 1197.
- (4) M. KILPATRICK et J.G. MORSE, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1846.
- (5) S. SIEGEL et J.G. MORSE, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 3857.
- (6) J.F.J. DIPPY, S.R.C. HUGHES et J.W. LAXTON, J. chem. Soc., 1954, p. 4102.
- (7) H. CHRISTOL et M. GAIGNON, J. Chim. phys., 1960, p. 707.
- (8) S. SIEGEL et J.M. KOMARMY, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2547.
- (9) J. SICHER, F. SIPOS et J. JONAS, Coll. czech. chem. Comm., 1961, 26, 262.
- (10) L. EBERSON et I. WADSÖ, Acta. chem. scand., 1963, 17, 1552.
- (11) Z. WELVART, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2203.
- (12) B.J. ARMITAGE, G.W. KENNER et M.J.T. ROBINSON, Tetrahedron, 1964, 20, 747.
- (13) W. SIMON, P.F. SOMMER, G.H. LYSSY, A. MÖRIKOFER et E. HEILBRONNER, Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve / Wasser, Tome 1 (1959), Tome 2 (1961) et Tome 3 (1963), Juris Verlag, Zürich.
- (14) P. COURTOT, P. DERIBLE et Le HUNG DANH, Bull. Soc. chim., 1964, p. 2602.
- (15) J. WALKER, J. chem. Soc., 1892, 61, 696.
- (16) W.A. BONE, J.J. SUDBOROUGH et C.H.G. SPRANKLING, J. chem. Soc., 1904, 85, 534.
- (17) P. MASTAGLI et G. BARDINET, C.R. Acad. Sci., 1946, 223, 667.
- (18) G. BARDINET, C.R. Acad. Sci., 1947, 225, 736.



- (19) G. BARDINET, C.R. Acad. Sci., 1948, 227, 1358.
- (20) H. LE MOAL, Ann. Chim., 1953, 8, 841.
- (21) S. OAE, N. FURUKAWA, T. WATANABE, Y. OTSUJI et M. HAMADA, Bull. chem. Soc. Jap., 1965, 38, 1247.
- (22) A. SOLLADIE-CAVALLO et P. VIELES, J. Chim. phys., 1967, p. 1593.
- (23) W. SIMON, Angew. Chem., Int. Ed., 1964, 3, 661.
- (24) H. CHRISTOL et M. LEVY, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3043.
- (25) E.Q. ADAMS, J. amer. chem. Soc., 1916, 38, 1503.
- (26) N. BJERRUM, Z. phys. Chem., 1923, 106, 219.
- (27) R. GANE et C.K. INGOLD, J. chem. Soc., 1928, p. 1594 et 2267 ;  
1929, p. 1691 ; 1931, p. 2153, 2160 et 2179.
- (28) R. KUHN et A. WASSERMAN, Helv. chim. Acta., 1928, 11, 3.
- (29) A. EUCKEN, Angew. Chem., 1932, 45, 203.
- (30) G. SCHWARZENBACH et H. EGLI, Helv. chim. Acta., 1934, 17, 1183.
- (31) I. JONES et F.G. SOPER, J. chem. Soc., 1936, p. 133.
- (32) J.G. KIRKWOOD et F.H. WESTHEIMER, J. chem. Phys., 1938, 6, 506.
- (33) F.H. WESTHEIMER et J.G. KIRKWOOD, J. chem. Phys., 1938, 6, 513 ;  
1939, 7, 437
- (34) F.H. WESTHEIMER et M.W. SHOOKHOFF, J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 555.
- (35) J.C. SPEAKMAN, J. chem. Soc., 1943, p. 270.
- (36) C. TANFORD, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 5348.
- (37) D.H. Mc DANIEL et H.C. BROWN, Science, 1953, 118, 370.
- (38) F.H. WESTHEIMER et O.T. BENFEY, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 5309.
- (39) H.H. JAFFE, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 2373.
- (40) L. EBERSON, Acta chem. scand., 1959, 13, 211.
- (41) R.E. DODD, R.E. MILLER et W.F.K. WYNNE-JONES, J. chem. Soc., 1961,  
p. 2790.



- (42) L.L. Mc COY et G.W. NACHTIGALL, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1321.
- (43) J.L. HASLAM, E.M. EYRING, W.W. EPSTEIN, G.A. CHRISTIANSEN et M.H. MILES, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 1.
- (44) T.C. BRUICE et W.C. BRADBURY, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 4851.
- (45) H.C. BROWN, D.H. Mc DANIEL et O. HÄFLIGER, Dissociation Constants, dans E.A. BRAUDE et F.C. NACHOD, Determination of Organic Structures by Physical Methods, Academic Press Inc., New-York, N.Y., 1955, p. 634.
- (46) L.L. Mc COY, J. org. chem., 1965, 30, 3762, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1673.
- (47) L. EBERSON, Acidity and hydrogen bonding of carboxyl groups, dans S. PATAI, The Chemistry of carboxylic acids and esters, Interscience-Publishers, 1969, p. 211.
- (48) H. VAN BEKKUM, P.E. VERKADE et B.M. WEPSTER, Tet. Letters, 1966, p. 1401.
- (49) J. SICHER, M. TICHY et F. SIPOS, Tet. Letters, 1966, p. 1393.
- (50) J. SICHER, M. TICHY et F. SIPOS, Coll. czech. chem. Comm., 1966, 31, 2238.
- (51) H.M. PEEK et T.L. HILL, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 5304.
- (52) T.L. HILL, J. chem. Phys., 1944, 12, 147.
- (53) F.W. BAKER, R.C. PARISH et L.M. STOCK, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5677.
- (54) E.A.S. CAVELL, N.B. CHAPMAN et M.D. JOHNSON, J. chem. Soc., 1960, p. 1413.
- (55) H. CHRISTOL, D. MOËRS et Y. PIETRASANTA, J. Chim. phys., 1969, p. 803 et p. 1776.
- (56) N.S. ZEFIROV, V.N. CHEKULAEVA et A.I. BELOZEROV, Tetrahedron, 1969, 25, 1997.
- (57) B. RICKBORN et S.Y. LWO, J. org. Chem., 1965, 30, 2212.
- (58) G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, V.M. ANDREEV et S.A. KAZARYAN, J. org. Chem. USSR, 1966, p. 2025.
- (59) G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, G.M. NIKOLAEV et V.M. ANDREEV, Tetrahedron, 1967, 23, 2721.



- (60) G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA et G.M. NIKOLAEV, Tetrahedron, 1967, 23, 2987.
  - (61) G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, V.M. ANDREEV et L. Sh. ANARKULOVA, J. org. Chem. USSR, 1967, 3, 1175 et 1181.
  - (62) L. Sh. ANARKULOVA, G.P. KUGATOVA-SHEMYAKINA, G.M. NIKOLAEV et V.M. ANDREEV, J. org. Chem. USSR, 1967, 3, 1757.
  - (63) H. BODOT, R. LAURICELLA et L. PIZZALA, Bull. Soc. chim., 1968, p. 984.
  - (64) M. GAIGNON, Thèse de 3ème cycle, Montpellier, 1959.
  - (65) H. CHRISTOL et M. LEVY, Bull. Soc. chim., 1964, p. 3046.
  - (66) M. MOUSSERON, R. JACQUIER et J. SOULIER, C.R. Acad. Sci., 1958, 247, 665.
  - (67) M. LEVY, Thèse d'Etat, Montpellier, 1963.
  - (68) J. TRAUBE, Samml. chem. u. chem. - tech. Vorträge, 1899, 4, 255 ;  
E.J. COHN et J.T. EDSALL, "Protein, Amino Acids and Peptides", Reinhold Publishing Corp., New-York, N.Y., 1943, p. 157.
-



## CONCLUSION

---

Au cours de ce travail, nous avons montré tout d'abord que la condensation entre le bicyclohexényle-1,1' et l'acide crotonique conduit à l'acide méthyl-10  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène-carboxylique-9, de structure cis-anti-trans; c'est à dire possédant le groupe  $-\text{CO}_2\text{H}$  en trans par rapport à la jonction de cycles. La réaction de décarboxylation selon KOCHI a été utilisée avec succès pour cette démonstration, et nous avons vérifié la généralité de cette réaction envers les composés insaturés en l'appliquant à des acides dodécahydrophénanthréniques de structure connue.

Dans la seconde partie, nous avons montré que la saponification du dicarbéthoxy-9,9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène conduit à un hémioester possédant le groupe acide en trans par rapport à la jonction de cycles.

Nous avons utilisé la réaction d'élimination d'un groupe carbéthoxyle selon KRAPCHO pour préciser la stéréochimie des deux isomères du méthyl-10 gemdicarbéthoxy-9  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène.

La troisième partie montre l'importance des effets conformationnels pour l'interprétation des relations pK-structure dans les acides cyclohexéniques.

Nous avons vu en particulier que le  $\Delta\text{pK}$  entre un acide axial et un acide équatorial est plus faible en série cyclohexénique qu'en série cyclohexanique.

La conformation rotationnelle préférentielle d'un groupement acide carboxylique équatorial est perpendiculaire, comme en série cyclohexanique. Enfin, nous avons observé qu'un méthyle  $\beta$  trans par rapport à un carboxyle ne joue pratiquement aucun rôle sur le pK d'un acide équatorial.



Dans la quatrième partie, nos résultats montrent qu'il existe une très forte liaison hydrogène dans les monoanions des diacides cyclohexéniques.cis. Par ailleurs, la théorie de KIRWOOD-WESTHEIMER conduit à admettre que les monoanions des diacides trans sont préférentiellement diaxiaux, tandis que les hémiesters trans sont préférentiellement diéquatoriaux.

---



Vu et permis d'imprimer  
MONTPELLIER, le  
Le Recteur de l'Académie  
de Montpellier.

Vu et approuvé  
MONTPELLIER, le  
Le Doyen de la Faculté  
des Sciences.









